

Université de Montréal

**Expériences de trauma lors de l'enfance et stress chronique
chez des adultes avec et sans maladies cardiovasculaires**

par Stéphanie Bossé

Département de psychologie
Faculté des Arts et Sciences

Mémoire présenté
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise en Sciences (M.Sc.)
en psychologie

Mai, 2017

© Stéphanie Bossé, 2017

Résumé

Les expériences traumatiques lors de l'enfance ont été associées à une morbidité physique et psychologique, dont un plus grand risque de développer des maladies cardiovasculaires (MCV). Ceci pourrait être expliqué par l'impact du trauma dans l'enfance sur la régulation et la perception du stress. **Objectifs:** 1) Examiner les associations entre le trauma dans l'enfance et les niveaux de stress perçu lors des deux dernières années ainsi que les concentrations de cortisol mesurées dans les cheveux lors des trois derniers mois chez des adultes avec et sans MCV, 2) l'impact du sexe, de l'âge et du statut coronarien sur les précédentes associations. **Méthodologie :** Un total de 1124 adultes (707 hommes, âge moyen : $65,2 \pm 7$ ans) avec et sans MCV ont complété des questionnaires évaluant les expériences traumatisantes lors de l'enfance et les niveaux de stress perçu. Un échantillon de 3 cm de cheveux a été prélevé auprès de 598 participants. Des corrélations de Pearson et des régressions linéaires hiérarchiques en contrôlant pour des covariables pertinentes ont été effectuées. **Résultats :** Tant avec les analyses univariées que multivariées, le trauma vécu lors de l'enfance était associé avec des rapports de stress plus élevés, mais pas avec les concentrations de cortisol. L'association positive entre l'abus sexuel et le stress perçu était plus marquée chez les plus jeunes de l'échantillon. Les femmes rapportaient davantage de stress perçu, tandis que les hommes et ceux présentant une MCV présentaient de plus hautes concentrations de cortisol. **Conclusion:** Le trauma vécu lors de l'enfance est associé avec une perception accrue du stress, mais on ne note aucun effet durable sur la régulation de l'axe hypothalamo-pituitaire surrénalien mesurée par les concentrations de cortisol dans les cheveux.

Mots-clés : trauma, enfance, cortisol, cheveux, stress perçu, maladies cardiovasculaires, maladies coronariennes

Abstract

Childhood trauma has been associated with greater psychological and physical morbidity, including a greater risk of developing cardiovascular disease (CVD). It has been hypothesized that this may reflect, at least in part, disturbances in how stress is later perceived and regulated. **Objective:** To examine the associations of childhood trauma with perceived stress and 3-month hair cortisol concentrations (HCC) in adults with and without CVD and to explore individual differences as a function of sex, age and CVD status. **Methods:** A total of 1124 individuals (707 men; mean age: 65.2 ± 7 years) with and without CVD completed the Childhood Trauma and Perceived Stress Questionnaires. Cortisol concentrations from 3-cm segments of hair were assessed in 598 participants. Pearson correlations and hierarchical regressions that controlled for pertinent covariates were performed. **Results:** Childhood trauma was associated with higher perceived stress levels, but not with HCC in both univariate and multivariate analyses. Age moderated the relation between sexual abuse and perceived stress. Women reported more stress, while men and those with CVD exhibited greater cortisol. **Conclusion:** Childhood trauma is associated with greater reports of chronic stress, however there was no lasting effect on the activity of the HPA-axis, at least via HCC.

Keywords: childhood trauma, perceived stress, hair cortisol, cardiovascular disease

Table des matières

Résumé.....	i
Abstract	ii
Table des matières.....	iii
Liste des tableaux.....	v
Liste des sigles	vii
Liste des abréviations.....	viii
Remerciements.....	ix
Introduction.....	1
Stress	1
Maladies cardiovasculaires et ses facteurs de risques.....	3
Stress et maladies cardiovasculaires	4
Trauma dans l'enfance	5
Trauma dans l'enfance et les facteurs de risque associés aux maladies cardiovasculaires	8
Trauma dans l'enfance, perception et régulation du stress	10
Trauma dans l'enfance et corrélats neurobiologiques	11
Trauma dans l'enfance et perception du stress	12
Trauma dans l'enfance et activité de l'axe hypothalamo-pituitaire-surrénalien.....	15
Limites des études portant sur le cortisol salivaire et le stress perçu.....	20
Cortisol dans les cheveux et trauma dans l'enfance	24
Limites plus générales des études portant sur trauma dans l'enfance et le cortisol.....	24
Sommaire et résumé de l'étude actuelle	26
Article	28
Discussion générale	70
Maladie coronarienne et expérience de trauma dans l'enfance	77
Différences individuelles dans la régulation et perception du stress	79
Importance des résultats.....	81
Limites de la présente étude.....	84
Forces de la présente étude	87

Implications cliniques	89
Avenue de recherche	94
Conclusion	98
Bibliographie.....	i

Liste des tableaux

Article

Table 1. Participant characteristics

Table 2. Univariate correlations between childhood trauma, hair cortisol concentrations and perceived stress

Table 3. Hierarchical regression analysis details for hair cortisol concentrations

Table 4. Hierarchical regression analysis details for perceived stress

Table 5. Hierarchical regression analysis details for perceived stress with childhood trauma subscales

Liste des figures

Article

Figure 1. Association of Sexual Abuse with Perceived Stress differs by Age

Liste des sigles

En français

ACTH: adrénocorticotrophine

CRH: corticolibérine

HPS: hypothalamo-pituito-surrénalien

MAC: maladie coronarienne

MCV: maladie cardiovasculaire

MIST: Montreal Imaging Stress Task

TSST: Trier Social Stress Test

En anglais

BMI: Body mass index

CAD: coronary artery disease

CTQ: Childhood Trauma Questionnaire

CVD: cardiovascular diseases

HCC: hair cortisol concentrations

HPA: hypothalamic-pituitary-adrenal

MHI: Montreal Heart Institute

PSQ: Perceived Stress Questionnaire

Liste des abréviations

En français

cm : centimètre

Etc. : Et cætera

p. ex : par exemple

En anglais

cm: centimeter

e.g.: for example

hr: hour

i.e.: that is

mg: milligrams

ml: milliliter

SD: Standard Deviation

µl: microliter

Remerciements

Tout d'abord, j'aimerais remercier ma directrice de maîtrise, Bianca D'Antono, de m'avoir accueillie dans son équipe de recherche. Ses précieux conseils, sa compétence et sa rigueur ont eu un impact considérable sur mon cheminement académique et intellectuel. Je retire de mon passage dans son laboratoire, *Cœurs et âmes*, une expérience enrichissante et inoubliable, ainsi qu'une participation à deux congrès internationaux, qui n'ont été possibles que par son dévouement et encadrement. Je souhaite aussi remercier la coordonnatrice du laboratoire, Crina Solomon, ta disponibilité et ton support ont été déterminants dans l'achèvement de ce mémoire. Nos chemins se séparent peut-être, mais, crois-moi, je perds plus qu'une simple collègue de travail, tu as été une amie sincère. Tu vas me manquer.

Depuis que je suis cette petite fille curieuse aux longs cheveux qui descendaient jusqu'aux fesses, mes parents, Hélène et Denis, ont toujours été là pour moi. Leur soutien moral et financier, leur confiance indéfectible et leur réponse à tout (ou presque!) ont été des pierres angulaires tout au long de mon cheminement académique. Ma famille, c'est le plus beau cadeau que m'a offert la vie, et je leur suis à jamais reconnaissante. Ma fratrie, Sandrine et Emmanuel, vous avez su m'aider à garder le parfait équilibre entre travail et vie sociale. Ma Mamie, sans ton écoute, ta table de cuisine et ton soutien financier, jamais je n'aurais pu me rendre où je suis aujourd'hui. Merci aussi ma grande amie d'amour, ma plus grande admiratrice, ta curiosité et vivacité intellectuelle ont à tout coup enligné mon parcours. Une mention toute spéciale, à mon étoile, mon tonton Paul, qui me rappelle que certaines fois, toute la méthodologie et le dévouement scientifique ne sont pas essentiels, car il ne faut pas nécessairement voir pour croire, mais croire pour voir.

Mes derniers remerciements vont à celui qui jours après jours m'a encouragé, soutenu et aimé inconditionnellement. Merci Nico d'avoir toujours cru en moi. Les mots ne suffisent pas pour exprimer toute ma reconnaissance, mais sache que partager ma vie avec toi est synonyme du mot bonheur. La fin de ce mémoire n'est qu'une page de tournée (ok... peut-être un gros chapitre) de notre grande aventure, mais loin d'être la dernière. Merci !

Introduction

Une littérature importante fait état du rôle du stress dans le développement et la progression de différents désordres physiques et psychologiques, dont les maladies cardiovasculaires (MCV) (Dimsdale, 2008; Steptoe & Kivimaki, 2012). Qui plus est, le stress est aussi considéré comme un facteur de risque modifiable et une régulation efficace du stress s'est avérée bénéfique en étant associée avec de meilleurs pronostics (Janecka, 2017).

Dans ce mémoire, une conceptualisation du stress sera d'abord effectuée. Puis l'impact sur la santé des MCV et des facteurs de risque associés, dont le stress, seront présentés. Ensuite, plusieurs études clarifiant l'impact d'expériences traumatisantes vécues lors de l'enfance sur la santé seront décrites, ainsi que les potentiels mécanismes d'action entourant le développement et la progression de maladies. Par la suite, l'expérience effectuée dans le cadre de ce mémoire portant sur l'impact d'expériences d'abus et de négligence lors de l'enfance sur le stress chronique chez des adultes avec ou sans MCV sera présentée. Finalement, une discussion mettra en évidence l'importance des résultats et le contexte de cette étude, ses limites et implications cliniques ainsi que les possibilités de recherches futures.

Stress

Avant d'aborder les effets délétères du stress, il importe de bien conceptualiser ce phénomène. C'est en 1915 que Walter Cannon décrit un modèle expliquant les réactions des individus lorsque confrontés à une situation menaçante. Son populaire modèle, combattre ou fuir (*fight or flight*) (Cannon, 1932), s'est plus spécifiquement attardé aux réponses

physiologiques des individus en réaction à un stimulus menaçant. Il décrit qu'en situation de menace une activation du système nerveux sympathique a lieu, menant à une sécrétion rapide d'hormones (adrénaline et noradrénaline), ce qui motivera l'individu à fuir ou à combattre.

Puis le terme «stress» fut introduit par le Dr. Hans Selye en 1936 (Selye, 1936). Il emprunta ce terme au domaine de la physique mécanique, qui était alors défini comme étant la force exercée sur un objet ou un corps pouvant apporter une modification de sa forme ou caractéristiques. En transposant ce terme au domaine médical, il lui confère la définition de réponse non-spécifique du corps lorsque soumis à des conditions adverses. Selye décrit aussi les réactions de l'organisme au stress à court et long terme, qu'il définit comme le syndrome général d'adaptation. Ce modèle se divise en trois phases, premièrement une phase d'alarme caractérisant les réactions des individus aux agents stressants, soit qu'ils affrontent la menace ou qu'ils la fuient. Puis, une phase de résistance caractérisée par une adaptation de l'organisme au stress. Si cette phase persiste des conséquences néfastes pour la santé peuvent en découler. Enfin, la phase d'épuisement qui est décrite par une exposition prolongée aux agents stressants dans laquelle on peut noter une diminution de la résistance de l'organisme au stress et de l'énergie nécessaire à l'adaptation. Selon Selye, la phase d'épuisement serait associée à l'apparition de diverses pathologies et pourrait, dans certains cas, se terminer par la mort.

Néanmoins, plusieurs chercheurs ne sont pas totalement en accord avec la conceptualisation de Selye, surtout en ce qui caractérise le stress comme phénomène non spécifique. Nombreux ne peuvent conjuguer avec l'idée que nous devrions tous éprouver un stress, c'est-à-dire réagir de la même façon, aux mêmes agents stressants. Puis c'est en 1968 que John Mason (Mason, 1968) avance l'idée que le stress serait plutôt une réponse spécifique à une situation qui comporte des composantes particulières.

Pour leur part, Lazarus et Folkman (1984) ont étudié le stress selon un cadre cognitif. En effet, selon leur *modèle transactionnel du stress et de l'adaptation*, le stress fut caractérisé comme un état psychologique inconfortable qui arrive lorsque l'individu ne perçoit pas détenir les capacités nécessaires pour combler les exigences perçues de la situation.

Suite à cette brève conceptualisation, le concept du stress en psychologie semble moins abstrait et peut être communément défini comme la réaction d'adaptation de l'organisme afin de maintenir l'équilibre face à une menace réel ou fictive perturbant l'intégrité psychologique ou physique de l'individu (McEwen, 2000). Bien qu'adaptatif et nécessaire dans plusieurs contextes, le stress peut aussi avoir des conséquences importantes sur la santé physique et mentales, comme c'est le cas pour les MCV.

Maladies cardiovasculaires et ses facteurs de risques

Au cours des dernières années, les gens sont devenus de plus en plus soucieux face à l'adoption de bonnes habitudes de vie. Cette grande sensibilisation couplée aux progrès médicaux a permis de diminuer l'apparition et la progression des MCV. Néanmoins, elles constituent toujours une cause de décès mondiale importante. Selon l'Organisation mondiale de la Santé (2014), elles totalisaient 17,5 millions de décès, représentant 31 % de la mortalité mondiale totale en 2012. Au Canada, en 2014, pas moins de 6,2% de la population canadienne présentaient une MCV (Agence de la santé publique du Canada, 2016). De surcroît, le fardeau économique associé aux MCV ne peut être pris à la légère. En 2005, il avoisinait les 20,9 milliards de dollars et selon les prévisions de la Conférence Board du Canada (2010), il serait de 28,3 milliards en 2020; la majorité des dépenses provenant des soins directs (hôpitaux,

médicaments, équipes médicales), mais aussi des coûts indirects (incapacité de courte ou longue durée, mortalité).

Différents facteurs de risque sont associés aux MCV, dont l'âge, le sexe, la génétique, l'hypertension artérielle, l'embonpoint, le diabète, l'hypercholestérolémie, la sédentarité et le tabagisme. Les personnes âgées sont davantage touchées par les MCV; près de 15 % des aînés de 65 à 74 ans en souffrent alors que chez les personnes de plus de 75 ans, ce pourcentage monte à 22,9 % (ASPC, 2009). Les MCV se développent chez les femmes de 7 à 10 ans plus tard que chez les hommes, dans de nombreux cas suivant la ménopause (Maas & Appelman, 2010). Le stress s'avère aussi être un autre facteur de risque important, quoiqu'il soit quelques fois sous-estimé par différents professionnels de la santé (Neylon et al., 2013; Yusuf et al., 2004).

Stress et maladies cardiovasculaires

Pourtant, de nombreuses études ont démontré l'importance du stress aigu et chronique dans le développement et la progression des MCV (Dimsdale, 2008; Golbidi, Frisbee, & Laher, 2015; Krajinak, 2014). Selon une revue de la littérature (Steptoe & Kivimaki, 2012), suite à différents stressseurs aigus (désastres naturels, accidents industriels majeurs, attaques terroristes), le nombre d'incidents cardiovasculaires (infarctus du myocarde et mort cardiaque subite) augmentait d'au moins une fois et demi. Par exemple, suite à un tremblement de terre à Athènes en 1981, le nombre d'infarctus du myocarde a augmenté considérablement, soit de plus de 50%, dans les trois jours suivants le désastre en comparaison aux mêmes moments lors de l'année précédente et suivante. Des conséquences similaires ont aussi été notées suite à d'autres tremblements de terre (Brown, 1999), ainsi que lors de graves accidents industriels,

d'attaques terroristes, de guerres et même lors d'événements sportifs de grande envergure, tels que des parties de championnat de soccer d'équipes professionnelles (Steptoe & Kivimaki, 2012).

Les stress de nature chronique, soit une exposition prolongée et répétée à des stressseurs, tels que le stress vécu au travail ou un stress relié à une situation économique précaire, est aussi associé à un risque plus élevé de développer une MCV. Steptoe et Kivimaki (2012) ont rapporté chez des employés vivant un stress au travail que le risque était 50 % plus grand d'être atteint d'une MCV comparé à d'autres individus n'ayant pas vécu de stress dans le cadre de leur travail. De surcroît, une revue de la littérature (Clark, DesMeules, Luo, Duncan, & Wielgosz, 2009) a décrit l'impact d'un faible statut socio-économique sur la mortalité cardiaque. Plus particulièrement, chez un large échantillon d'hommes et de femmes suivis sur des périodes de 1 à 5 ans, la mortalité par cardiopathies ischémiques (insuffisance d'oxygénation du muscle cardiaque provoquée par un rétrécissement des artères coronaires) était plus importante chez les adultes ayant un plus faible statut socio-économique (Avendano et al., 2006).

Trauma dans l'enfance

La littérature sur le stress et les MCV s'est souvent concentrée sur des sources de stress présentes à l'âge adulte. Cependant, des expériences traumatisantes vécues lors de l'enfance ont également pu être déterminantes pour la santé à l'âge adulte. Le trauma vécu lors de l'enfance est de nature variée et peut être répertorié selon différentes catégories telles que l'abus physique (p. ex. punitions corporelles excessives, pousser, frapper, mordre, brûler), émotionnel (abus verbal, comportement humiliant ou menaçant, isolement) et sexuel

(attouchements, conversation à caractère sexuel, voyeurisme, pénétration ou tentative), ainsi que la négligence physique (incapacité de subvenir aux besoins physiques fondamentaux : nourriture, vêtement, sécurité, abri) et émotionnelle (incapacité de répondre adéquatement aux besoins psychologiques et affectifs de base : amour, encouragement, support) (Bernstein et al., 1994).

La prévalence d'expériences traumatisantes pendant l'enfance n'est pas négligeable. Selon une enquête menée en Ontario en 1997 chez plus de 9500 individus de plus de 15 ans, 31,2 % d'hommes et 21,1 % de femmes ont été victimes de violence physique lors de leur enfance (Jack, Munn, Cheng, & MacMillan, 2006). L'abus sexuel, quant à lui, a été rapporté par 12,8 % de femmes et 4,3 % d'hommes. De même, un rapport gouvernemental canadien effectué en 2008 auprès d'une centaine de centres de protection de l'enfance avait comme objectif d'évaluer l'ampleur et les caractéristiques de l'abus et négligence à l'enfance (Agence de la santé publique du Canada, 2010). Un total de 235 842 investigations ont été menées pour mauvais traitements infligés aux enfants et 36 % se sont avérées fondées. À ce nombre, il y avait de nombreux cas (8 %) où l'abus et la négligence étaient suspectés, cependant les preuves n'étaient pas suffisantes pour le confirmer, et dans 5 % des cas, il était suspecté que l'enfant serait victime d'abus dans le futur. Considérant ces données, le trauma a pu être source de stress pour d'innombrables Canadiens lors de leur enfance et/ou adolescence.

Une littérature grandissante fait foi d'un lien entre les expériences de trauma à l'enfance et un risque élevé de souffrir, à l'âge adulte, de problèmes de santé mentale ou physique divers (Chapman et al., 2004; Chartier, Walker, & Naimark, 2007; Danese et al., 2008; V. J. Edwards, Holden, Felitti, & Anda, 2003; Widom, DuMont, & Czaja, 2007). Une revue de la littérature totalisant 44 articles a démontré que la présence de trauma dans

l'enfance était non seulement associée au développement de troubles psychologiques (p. ex. troubles anxieux, troubles de l'humeur, troubles de la personnalité) à l'âge adulte, mais contribuait aussi à leur maintien et leur aggravation (Carr, Martins, Stingel, Lemgruber, & Juruena, 2013). Par exemple, Green et al. (2010) ont effectué, auprès d'adultes provenant d'un grand échantillon national (n=9282), des entrevues évaluant la prévalence d'une vingtaine de troubles psychiatriques. Ils ont constaté que les expériences traumatisantes expliquaient entre 26 % et 29 % de la variance de différents troubles psychiatriques. Plus précisément une méta-analyse conduite par Lindert et al. (2014) s'est intéressée au développement de symptômes dépressifs et de l'anxiété. Il a été noté que les expériences d'abus physique et sexuel à l'enfance étaient associées respectivement à un risque de 1,5 et 2,4 fois plus élevé de développer des symptômes dépressifs, ainsi qu'associés à un risque de 1,7 et 2,5 fois plus élevé de développer de l'anxiété à l'âge adulte. Puis, une étude rétrospective effectuée auprès d'hommes et femmes (n=5877) âgés entre 15 et 54 ans (âge moyen : 33 ans) provenant d'un vaste échantillon national américain (*National Comorbidity Survey*) a démontré que le risque de développer soit une maladie pulmonaire, des ulcères gastro-duodénaux ou de l'arthrite était 1,5 fois plus grand chez des personnes ayant vécu de l'abus physique à l'enfance. L'abus sexuel augmentait de 3,7 fois le risque de développer une MCV et la négligence a été associée avec un risque 2,2 fois plus élevé d'être atteint de diabète et avec un risque de 4,4 fois plus élevé de développer une maladie auto-immune (Goodwin & Stein, 2004). D'autres études ont démontré l'association entre le trauma dans l'enfance et le développement ou la progression de MCV (Batten, Aslan, Maciejewski, & Mazure, 2004; Dong et al., 2004; Korkeila et al., 2010; Rich-Edwards et al., 2012; Roy, Janal, & Roy, 2010). En effet, lors d'une étude (Nurses' Health Study 2) regroupant un total de 66 798 femmes (âgées de 25 à 42 ans) suivies

sur plus de 10 ans, il a été démontré que différentes formes de trauma dans l'enfance étaient associées au développement de MCV (Rich-Edwards et al., 2012). L'abus physique sévère (p. ex. avoir été battu, mordu, étranglé ou brûlé) et l'abus sexuel (p. ex. relation sexuelle forcée) à l'enfance augmentaient respectivement de 46 % et de 56% le risque d'être atteint de MCV à l'âge adulte.

Certaines données suggèrent que le lien entre le trauma vécu à l'enfance et le risque cardiovasculaire pourrait être plus important chez la femme que chez l'homme. En effet, dans l'étude de Batten et al. (2004) effectué sur un grand échantillon national (n=5308, âge moyen : 33 ans), il a été trouvé que les femmes ayant vécu un trauma dans l'enfance étaient de 8 à 9 fois plus à risque de développer une MCV comparativement à celles n'en ayant pas vécu. Chez les hommes, l'historique d'abus ou de négligence lors de l'enfance n'avait aucun impact sur le développement de MCV. Korkeila et al. (2010) ont aussi rapporté, suite à l'étude d'un large échantillon national finlandais âgé de 20 à 54 ans et suivi sur environ 7 ans (n=23 916) que le risque de développer une MCV lors de cette période était 3 fois plus élevé chez les femmes victimes de trauma lors de l'enfance que celles n'ayant pas vécu d'abus ou de négligence. Chez les hommes l'impact du trauma sur le développement de MCV n'était que présent chez ceux ayant un membre de leur famille présentant une maladie chronique, et ce, à risque moins élevé; soit de 1,4 fois.

Trauma dans l'enfance et les facteurs de risque associés aux maladies cardiovasculaires

Les mécanismes par lesquels le trauma dans l'enfance prédispose au développement ou à la progression de MCV demeurent spéculatifs pour l'instant. Il est possible que ces expériences fonctionnent de façon indirecte en incitant de mauvaises habitudes de vie qui

pourraient dans le futur mener à différents problèmes de santé, dont les MCV. En effet, il a été démontré que le trauma dans l'enfance est associé à l'obésité, l'hypertension, le diabète, le tabagisme et la sédentarité (Bellis et al., 2014; Everson-Rose & Lewis, 2005; Noll, Zeller, Trickett, & Putnam, 2007; Rich-Edwards et al., 2010; Riley, Wright, Jun, Hibert, & Rich-Edwards, 2010; Taha, Galea, Hien, & Goodwin, 2014; Williamson, Thompson, Anda, Dietz, & Felitti, 2002). Par exemple, l'étude de Taha et al. (2014) s'est intéressée à un facteur de risque modifiable important, soit le tabagisme, chez un large échantillon américain (n=2101). Ils ont noté qu'il était deux fois plus probable chez un adulte ayant vécu de la maltraitance physique ou émotionnelle à l'enfance d'être fumeur. Concernant le manque d'exercice physique, Bellis et al. (2014) ont constaté, chez un total de 10 696 jeunes adultes (18 à 25 ans), que ceux ayant vécu plusieurs expériences d'abus ou de négligence à l'enfance (4 ou plus) étaient 1,7 fois plus à risque d'être inactifs à l'âge adulte. De surcroît, selon une méta-analyse regroupant 41 articles, soit un total de 190 285 participants, il a été noté que le fait d'avoir été maltraité lors de l'enfance traduisait un risque plus élevé de 1,4 fois de développer de l'obésité à l'âge adulte. Cette association était davantage présente chez les femmes et les Caucasiens comparativement aux hommes et aux individus d'autres origines ethniques (Danese et al., 2008). Des données provenant d'une étude de l'Organisation mondiale de la Santé (n=18 630) ont démontré que le développement de l'hypertension artérielle était 1,3 fois plus élevé chez les personnes ayant vécu plusieurs expériences (3 ou plus) d'abus ou de négligence lors de l'enfance (Stein et al., 2010). Des conclusions similaires étaient aussi notées par Riley et al. (2010) chez un échantillon de plus de 68 000 femmes (Nurses' Health Study II). En fait, les femmes ayant vécu un abus sexuel ou un abus physique sévère lors de l'enfance avaient respectivement 20 % ou 22% plus de chance de développer de l'hypertension à l'âge adulte.

Une autre étude s'étant intéressée à la même cohorte a stipulé que les femmes ayant vécu des attouchements lors de l'enfance présentaient un risque plus élevé de 16 % de souffrir de diabète à l'âge adulte comparativement à ceux n'ayant jamais vécu d'abus sexuel, et ce risque augmentait entre 34% et 69% pour celles ayant été violées une ou plusieurs fois. Pour sa part, l'abus physique modéré augmentait de 26 % la chance de souffrir de diabète et l'abus physique sévère de 54 % (Rich-Edwards et al., 2010).

À noter que les précédentes études s'intéressant à l'association entre le trauma lors de l'enfance et les MCV à l'âge adulte (Batten et al., 2004; Dong et al., 2004; Goodwin & Stein, 2004; Korkeila et al., 2010; Rich-Edwards et al., 2012; Roy et al., 2010) ont toutes sauf une (Batten et al., 2004) examiné si la présence de différents facteurs de risques, tels que le tabagisme, l'usage de drogues, la surconsommation d'alcool, la sédentarité, l'obésité, l'hypertension et le diabète affectait les résultats. Quoique le degré de signification était parfois diminué, l'association entre trauma vécu à l'enfance et développement de MCV demeurait significative. Cela suggère que même si les expériences de trauma sont associées avec différents facteurs de risques appariés aux MCV, ces facteurs ne sont pas responsables du lien qui existe entre l'abus ou la négligence et le développement de MCV à l'âge adulte.

Trauma dans l'enfance, perception et régulation du stress

Le trauma dans l'enfance pourrait contribuer à l'apparition et à la progression de désordres psychologiques et physiques, dont les MCV, en influençant la façon dont le stress est perçu et régulé au niveau physiologique. La perception du stress ainsi que la régulation biologique du stress seront des points centraux de ce mémoire.

Trauma dans l'enfance et corrélats neurobiologiques

D'un point de vue biologique, le trauma vécu lors de l'enfance pourrait être associé avec des corrélats neurobiologiques importants, tels que des différences au niveau du volume de l'hippocampe ou de l'amygdale, ou encore des changements dans l'activité de l'axe hypothalamo-surrénalien (HPS) (McCrory, De Brito, & Viding, 2010, 2011). Une altération de ces structures pourrait influencer significativement la régulation biologique du stress.

D'ailleurs, Woon et Hedges (2008) ont effectué une méta-analyse (totalisant 21 articles) s'intéressant à l'association entre le trauma vécu dans l'enfance et la taille de l'hippocampe à l'âge adulte. Le volume de l'hippocampe des adultes présentant un état de stress post-traumatique découlant des expériences traumatisantes vécues dans leurs jeunes âges (n= 65, âge moyen : 32,7 ans) a été comparé à celui d'adultes en santé (n=66, moyenne d'âge : 33 ans). Une réduction notable du volume hippocampique gauche et droit a été observée chez les personnes ayant vécu un trauma lors de l'enfance. Cette même méta-analyse s'est aussi intéressée à la différence du volume de l'hippocampe chez les enfants (n=265, âge moyen : 11,7 ans) ayant vécu ou non des expériences traumatisantes. Chez ces derniers, aucune différence n'a été notée. Cela suggère que la réduction bilatérale du volume hippocampique survient plus tard. L'expérience de trauma dans l'enfance pourrait prédisposer un développement anormal de l'hippocampe. Ceci dit, la différence volumique pourrait être reliée au développement d'état de stress post-traumatique et non à l'impact unique du trauma vécu lors de l'enfance.

Une différence notable a aussi été repérée au niveau du volume de l'amygdale. Selon une récente revue de la littérature (totalisant 27 études), une réduction de l'amygdale était présente chez des adultes ayant été exposés à différentes formes de négligences et d'abus lors

de l'enfance (Teicher & Samson, 2016). Plus récemment, une étude effectuée auprès de 24 femmes (âge moyen : 27,5 ans) en santé ou présentant un état de stress post-traumatique lié au trauma dans l'enfance a noté que les femmes ayant vécu des expériences traumatisantes lors de l'enfance présentaient un volume de l'amygdale droit plus petit (Veer et al., 2015).

Outre ces structures, le trauma vécu lors de l'enfance pourrait aussi être associé à des changements au niveau de l'activité de l'axe HPS (Nemeroff, 2004). Selon McCrory (2011) un dysfonctionnement de cet axe dès l'enfance, tel qu'engendré par une exposition chronique au stress, pourrait prédisposer à une vulnérabilité psychologique à l'âge adulte. En fait, un enfant exposé de façon chronique au stress pourrait développer des schémas émotionnels et cognitifs inadaptés, tels que l'hypervigilance, apportant une certaine vulnérabilité comportementale et émotionnelle à l'enfant grandissant et puis à l'adulte.

En plus de leur importance au niveau biologique, ces structures sont essentielles au niveau de la mémoire et de la régulation émotionnelle et une altération pourrait influencer l'interprétation des situations stressantes ainsi que les réactions physiologiques et émotionnelles qui en découlent (Van Goozen & Fairchild, 2008)

Trauma dans l'enfance et perception du stress

Basée sur le modèle théorique de diathèse-stress (Bleuler, 1963; Rosenthal, 1963), l'exposition à des expériences adverses lors de l'enfance peut apporter l'individu à développer des difficultés quant à sa façon de conjuguer avec différents stressseurs à l'âge adulte (Han et al., 2015). En fait, cela pourrait être dû au développement de stratégies de gestion de stress inefficaces (Slavik & Croake, 2006). Leitenberg et al. (2004) ont cherché à démontrer quelles stratégies de gestion de stress étaient utilisées chez un groupe de 828 jeunes femmes (âge

moyen : 18,6 ans) ayant vécu des expériences de trauma lors de l'enfance. Les stratégies de désengagement (fantasmes, retrait social, évitement, autocritique, etc.) étaient les stratégies les plus populaires chez les jeunes femmes ayant vécu un nombre considérable de traumatismes lors de leur enfance. En fait, l'utilisation de stratégie de désengagement augmentait en fonction du nombre d'expériences traumatisantes vécues lors de l'enfance. Ces stratégies de gestion de stress inadaptées prolongeaient ou compliquaient potentiellement des situations déjà difficiles (qui pourrait donc augmenter le nombre et/ou l'intensité des stresseurs), rendant les individus plus à risque au développement de divers problèmes de santé, dont les MCV.

Certes, plusieurs études ont démontré que le trauma vécu lors de l'enfance serait un des facteurs susceptibles de mener à un niveau stress perçu plus élevé à l'âge adulte. Hyman, Paliwal et Sinha (2007) ont noté, chez un groupe de 50 hommes et 41 femmes (âge moyen: 36,5 ans) participant à un programme de sevrage à la cocaïne, que la sévérité des expériences traumatiques vécues lors de l'enfance expliquait 11 % de la variance du niveau de stress perçu. Pour sa part, Han et al. (2015) ont constaté que la présence de trauma lors de l'enfance était associée avec des niveaux de stress perçu plus élevés chez un petit groupe de femmes (n=20), et ce, avant, pendant et suivant un traitement de radiothérapie. Ces deux études ont examiné la perception du stress via un questionnaire évaluant à quel point un individu perçoit globalement les situations de sa vie comme stressantes. L'étude de Mc Elroy et Hevey (2014) a noté des résultats similaires, chez un total de 176 hommes et femmes (âgés de 18 à 68 ans), dont la majorité présentait soit des problèmes de dépendances et/ou des troubles de l'humeur. Le nombre d'expériences traumatisantes vécues lors de l'enfance était positivement corrélé avec le nombre de stresseurs vécus dans la dernière année. Chaque type de trauma, excluant l'abus physique, y était positivement corrélé (abus sexuel : 0,171, $p < 0,05$; abus émotionnel : 0,370,

négligence physique : 0,369, négligence émotionnelle : 0,398, $p < 0,01$). La perception du stress en réaction à un stressor psychosocial a aussi été évaluée. Pierrehumbert et al. (2009) ont noté chez un groupe de 36 femmes, âgées de 20 à 46 ans, que celles ayant vécu de l'abus sexuel à l'enfance présentaient des niveaux de stress perçu plus élevés en réaction à un stressor psychosocial, le *Trier Social Stress Test* (TSST). Ce dernier consiste à une préparation à un exposé oral, un exposé oral et une tâche de calcul mental devant un comité de juges. Ces périodes sont toutes d'une durée de 5 minutes et sont suivies d'une période de récupération. Cette dernière étude a évalué la perception du stress à l'aide d'une échelle visuelle analogique de 0 (pas du tout) à 100 (extrêmement). Bref, le trauma vécu lors de l'enfance semblerait être associé avec la sensibilité au stress ainsi qu'avec le nombre de stressors vécu, et ce, de nombreuses années plus tard, et ayant entre autres des conséquences sur la santé physique et mentale.

En effet, la perception d'un événement comme stressant est accompagnée de changements physiques, psychologiques et comportementaux. Lorsque cette réponse de l'organisme est soit inadéquate et/ou prolongée, un impact sur la santé physique ou mentale peut avoir lieu. Par exemple, une méta-analyse de 6 articles portant sur un échantillon total de 118 696 hommes et femmes (âge moyen : 55 ans) a relevé qu'un haut niveau de stress perçu augmentait le risque de développer une maladie coronarienne (MAC) par 27% (Richardson et al., 2012). Puis, l'étude longitudinale de Rod et al. (2009), effectuée chez une cohorte de 7066 hommes et femmes suivis sur 10 ans (âge moyen : 53 ans), s'est pour sa part intéressée à l'impact d'un haut niveau de stress perçu sur le développement de mauvaises habitudes de vie comme cause de l'apparition de MCV. Les individus présentant des hauts niveaux de stress perçu fumaient davantage, consommaient plus d'alcool et étaient en plus grande proportion

inactifs physiquement. Puis lors du suivi, ces mêmes individus étaient moins propices à arrêter de fumer et plus propices à surconsommer de l'alcool ou à être sédentaires. Une revue de la littérature (Katsarou, Triposkiadis, & Panagiotakos, 2013) et une méta-analyse (Booth et al., 2015) démontrent aussi la perception du stress comme facteur de risque important dans le développement et progression des MCV.

Trauma dans l'enfance et activité de l'axe hypothalamo-pituitaire-surrénalien

En situation de stress, de nombreux changements biologiques s'opèrent, dont une sécrétion hormonale importante. Suite à l'interprétation d'une situation comme stressante, une petite région du cerveau, l'hypothalamus, sécrète de la corticolibérine (CRH). Puis cette hormone active la glande pituitaire qui relâche de l'adrénocorticotrophine (ACTH) qui voyage via le système sanguin jusqu'aux glandes surrénales. Plus précisément le cortex surrénal sécrète des glucocorticoïdes, dont le cortisol. L'impact de cette dernière hormone est considérable et en se liant à des récepteurs elle dicte de nombreuses réactions physiologiques, comme c'est le cas lors de situation de stress où il y a mobilisation des ressources de l'organisme pour faire face à cette menace. Outre ces effets en situation de stress, le cortisol est impliqué dans la régulation de différents systèmes dont le système cardiovasculaire. Plusieurs études, dont celles de Wester et van Rossum (2015); Whitworth et al. (2005); et Walker (2007), démontrent que de hauts niveaux de cortisol sont associés à l'apparition de MCV et à un impact néfaste sur la réadaptation cardiaque. Qui plus est, la littérature fait aussi état que de hauts niveaux de cortisol seraient associés à de nombreux facteurs de risques des MCV, tels que l'obésité, l'hypertension, la résistance à l'insuline et la dyslipidémie (Manenschijn et al., 2013).

Cependant, les recherches portant sur le lien entre le trauma vécu dans l'enfance et l'activité de l'axe HPS présentent des résultats mixtes.

Gerritsen et al. (2010) se sont intéressés au niveau de cortisol salivaire basal (les niveaux de cortisol au repos sans présence d'agents stressants) ainsi qu'à sa variation au courant de la journée, chez 1055 hommes et femmes de 63 à 93 ans. Lors d'une journée typique, le niveau de cortisol varie, soit élevé le matin suite au réveil puis il diminue au courant de la journée (S. Edwards, Clow, Evans, & Hucklebridge, 2001). Un niveau moindre de cortisol salivaire au réveil et une moins grande variabilité du rythme circadien étaient présents chez ceux ayant vécu un trauma dans l'enfance en comparaison à ceux n'en ayant pas vécu. Une autre étude (Power, Thomas, Li, & Hertzman, 2012) a été effectuée auprès d'une cohorte d'hommes et de femmes britanniques (n=6524), tous âgés de 45 ans. Ils ont été suivis à plusieurs reprises depuis l'enfance (à 7, 11, 16, 23, 33, 42, 45 ans). Les niveaux de cortisol salivaire étaient mesurés le matin à l'aide de deux échantillons (à 45 minutes et à 3 heures suivant le réveil) et ce sur deux jours. Globalement, à l'âge de 45 ans, ceux et celles ayant vécu un trauma dans l'enfance présentaient des niveaux de cortisol salivaire 25 % moindres au réveil comparativement à ceux n'en ayant pas vécu. Certaines différences relatives au sexe, au type et à la sévérité du trauma vécu ont d'ailleurs été observées. Plus spécifiquement, la négligence vécue dans l'enfance était associée avec des niveaux plus faibles de cortisol pris 45 minutes suivant le réveil chez les femmes, mais non chez les hommes. Par contre, chez les hommes ayant vécu à répétition de l'abus et de la négligence (3 fois ou plus), une augmentation de 24 % des niveaux de cortisol salivaire échantillonnés sur 3 heures suivant le réveil était observée comparativement à ceux n'ayant vécu aucun trauma à l'enfance. Ceci n'a pas été observé chez les femmes.

Puis, une étude plus petite (109 hommes et femmes âgés de 18 à 45 ans) a trouvé qu'il existait une association positive entre le trauma vécu dans l'enfance (plus spécifiquement, la négligence physique et émotionnelle) et l'activité basale de l'axe HPS, qui était mesurée via deux échantillons de cortisol salivaire, soit au réveil et 30 minutes après. (Peng et al., 2014).

De plus, deux autres études n'ont trouvé aucun lien significatif entre le trauma vécu dans l'enfance et le niveau basal de cortisol salivaire à l'âge adulte, chez des groupes d'hommes et femmes en santé (Elzinga et al., 2008; Klaassens et al., 2009). Par exemple, Klaassens et al. (2009) ont mesuré à 8 reprises au cours de la journée, et ce, sur deux jours consécutifs, les niveaux de cortisol salivaire auprès d'un petit groupe de femmes (n=22) âgées de 29 à 64 ans. Aucune différence entre les niveaux de cortisol basaux en fonction de la présence ou l'absence de trauma dans l'enfance n'a été notée.

Par ailleurs, de récentes études se sont aussi intéressées à la réactivité cortisolaire, soit les changements dans des niveaux de cortisol lors d'exposition à un stressor psychosocial. La moitié des études (55%) ont noté une hyposécrétion de cortisol chez les personnes ayant vécu un trauma dans l'enfance (Carpenter et al., 2007; Elzinga et al., 2008; Klaassens et al., 2009; Suzuki, Poon, Papadopoulos, Kumari, & Cleare, 2014; Voellmin et al., 2015). Par exemple, dans l'étude de Carpenter et al. (2007), 50 adultes en santé âgés de 20 à 59 ans ont été soumis au TSST. Les niveaux de cortisol plasmatique étaient mesurés avant et après le TSST. Les adultes ayant vécu un trauma à l'enfance ont exhibé une moins grande augmentation de cortisol suite à leur participation à cette tâche stressante. Pour leur part, Elzinga et al. (2008) ont étudié un groupe de 80 hommes et femmes (âge moyen : 22 ans) soumis au TSST, et ils ont noté que les individus ayant rapporté des expériences adverses lors de l'enfance (deux ou plus) présentaient une augmentation moindre des niveaux de cortisol salivaire comparé à ceux

n'ayant vécu aucune ou qu'une seule expérience traumatique pendant l'enfance. Cependant, lorsque les analyses étaient reprises séparément pour les hommes et les femmes, des résultats significatifs n'étaient notés que chez les hommes. Voellmin et al. (2015) se sont intéressés à l'impact du nombre d'expériences traumatisantes à l'enfance et leur durée sur les niveaux de cortisol salivaire chez un groupe de 104 jeunes femmes en santé, âgées de 18 à 25 ans. La tâche de stress validée, soit le *Montreal Imaging Stress Task (MIST)*, était constituée de différentes épreuves arithmétiques effectuées sur ordinateur lors desquelles le logiciel ajustait la difficulté de la tâche pour que la performance globale des participantes ne dépasse jamais 45-50 %. Aussi, les participantes recevaient à deux reprises une rétroaction négative sur leur performance. Les niveaux de cortisol étaient mesurés à plusieurs reprises, soit avant et après la tâche stressante. Les chercheurs ont démontré que plus le nombre d'expériences de trauma vécues à l'enfance était élevé, plus faibles étaient les niveaux de cortisol salivaire suite au stress. Une association similaire a aussi été notée en fonction de la durée (en années) des expériences traumatisantes. De plus, chez des adultes en santé ou atteints de dépression (n=80, âge moyen : 48 ans), la présence de trauma lors de l'enfance était associée à une hyposécrétion de cortisol salivaire suite à la présentation d'images stressantes, dont certaines représentaient des scènes d'abus ou de négligence lors de l'enfance (Suzuki et al., 2014). Une hyposécrétion de cortisol plasmatique a également été notée en réponse à un protocole d'induction de stress pharmacologique (administration de dexaméthasone et de corticolibérine) chez des femmes (n=22, âge moyen : 48 ans) ayant vécu des expériences de trauma lors de l'enfance comparées à celles n'en ayant pas vécu (Klaassens et al., 2009).

À l'opposé, certaines études ont rapporté une hypersécrétion de cortisol suite à une tâche stressante chez des adultes victimes de trauma lors de l'enfance (Heim et al., 2000;

Tyrka et al., 2008). Par exemple, Heim et al. (2000) ont rapporté chez un groupe de femmes souffrant ou non de dépression (n=49, âgées de 18 à 45 ans) soumises au TSST, que celles souffrant de dépression et ayant vécu un trauma lors de l'enfance présentaient des niveaux plus élevés de cortisol plasmatique suite au stresser en comparaison à des femmes dépressives n'ayant pas subi de trauma lors de l'enfance. De plus, les niveaux d'ACTH plasmatique, une autre hormone reflétant l'activité de l'axe HPS, différaient entre les femmes non dépressives, soit des niveaux plus élevés chez les femmes ayant vécu un trauma lors de l'enfance. Tyrka et al. (2008) ont aussi remarqué, suite à un protocole d'induction de stress pharmacologique (administration de dexaméthasone et de corticolibérine), une hypersécrétion de cortisol plasmatique chez 88 adultes en santé (âge moyen : 29 ans) victimes de trauma à l'enfance.

Contrairement aux précédentes études, certaines n'ont rapporté aucune différence de réactivité cortisolaire (DeSantis et al., 2011; Otte et al., 2005). Par exemple, DeSantis et al. (2011) ont soumis des hommes (n=16, âge moyen : 32 ans) et des femmes (n=23, âge moyen : 41 ans) en santé à un test pharmacologique de dexaméthasone et corticolibérine combiné au TSST. Ils ont observé chez ces adultes des changements cortisolaires plasmatiques similaires, indépendamment de la présence ou non de trauma dans l'enfance. Des résultats similaires (Otte et al., 2005) ont aussi été obtenus lors d'un protocole d'induction de stress incluant la présentation de deux vidéos qualifiées de neutres entrecoupés d'une vidéo stressante de 20 minutes (présentant différents incidents policiers critiques) à une population de 76 jeunes policiers (âge moyen : 28 ans, 10 femmes). Différents échantillons de cortisol salivaire étaient pris, soit à la fin de chacun des trois segments vidéo. L'écoute du vidéo stressant était suivie

d'une élévation des niveaux du cortisol. Cependant aucune différence entre le groupe ayant vécu un trauma dans l'enfance et celui n'en ayant pas vécu n'est apparue.

En somme, les conclusions des études s'intéressant à l'activité basale de l'axe HPS divergent considérablement, présentant soit des niveaux basaux de cortisol plus élevés (Peng et al., 2014) chez des adultes ayant été victimes d'abus ou de négligence, soit des niveaux moindres (Gerritsen et al., 2010; Power et al., 2012) ou soit aucune différence entre les individus victimes ou non de trauma (Elzinga et al., 2008; Klaassens et al., 2009). Également, les conclusions des études s'intéressant à la réactivité cortisolaire et les expériences traumatisantes lors de l'enfance sont peu cohérentes.

Limites des études portant sur le cortisol salivaire et le stress perçu

Les études précédentes présentent quelques limites qui nécessitent une attention particulière. Tout d'abord, les études s'étant intéressées à l'impact du trauma dans l'enfance et les niveaux de stress perçu ont en majorité été effectuées auprès d'échantillons restreints (Han et al., 2015; Hyman et al., 2007; Mc Elroy & Hevey, 2014; Pierrehumbert et al., 2009). Ces petits échantillons limitent considérablement la puissance statistique des analyses. De plus, les conclusions des précédentes études pourraient ne pas être généralisables à une population plus large. En effet, Hyman et al. (2007) s'étaient précisément intéressés à un échantillon d'adultes suivant un programme de sevrage à la cocaïne, alors qu'Han et al. (2015) uniquement à des femmes suivant un traitement de radiothérapie. Mc Elroy et Hevey (2014), quant à eux, ont étudié des participants présentant des problèmes de dépendance et/ou des troubles de l'humeur, pour lesquels ils recevaient aussi un traitement approprié ce qui aurait pu influencer entre autres leurs mesures auto-rapportées de stress perçu. De surcroît, certaines des

précédentes études décrites ci-haut (Mc Elroy & Hevey, 2014; Pierrehumbert et al., 2009) ont omis l'inclusion de covariables potentielles lors des analyses, telles que le sexe, l'âge, le statut civil ou encore la situation d'emploi, ce qui pourrait affecter indirectement la relation existante entre le trauma lors de l'enfance et la perception du stress à l'âge adulte.

Également, les études s'étant intéressées à la relation entre les expériences traumatisantes lors de l'enfance et les niveaux de cortisol présentent aussi quelques limites. Tout d'abord, ces études ont utilisé des mesures ponctuelles de cortisol salivaire ou plasmatique. Bien qu'intéressantes elles ne représentent que l'état actuel ou la réaction immédiate de l'axe HPS au stress, ce qui engendre quelques désavantages. En effet, l'axe HPS est sensible à divers événements internes (p. ex. le rythme circadien) et externes (p. ex. alimentation, exercice, etc.) pouvant mener à des fluctuations spontanées des mesures, indépendamment du niveau de stress de l'individu. Par exemple, dans l'étude de Otte et al. (2015), les participants étaient libres de se présenter au laboratoire selon leur disponibilité, aucun contrôle du rythme circadien n'a été fait. Il est à se demander si l'absence de différence des niveaux de cortisol salivaire pourrait être induite en fonction de l'heure à laquelle les échantillons ont été prélevés ou selon la présence ou non de trauma à l'enfance. Ensuite, pour ce qui est des autres études décrites précédemment s'intéressant à la réactivité cortisolaire, le moment de l'échantillonnage des niveaux de cortisol variait considérablement d'une étude à l'autre. Bien que la majorité commençât l'échantillonnage de cortisol entre 12h00 et 15h30, l'étude d'Elzinga et al. (2008), pour sa part, débutât en avant-midi, vers 10h00. Il se peut que l'interprétation globale des résultats des précédentes études ait pu être influencée par les différences relatives au début de l'échantillonnage. De plus, il importe de savoir que suite à un stressor, les niveaux de cortisol plasmatique et salivaire atteignent un maximum entre 21 à 40

minutes (Dickerson & Kemeny, 2004). L'étude de Suzuki et al. (2014) n'a utilisé qu'un petit nombre d'échantillons pour évaluer la réactivité cortisolaire suite à un stressor, soit deux mesures des niveaux de cortisol post-stresseur, qui sont en fait la moyenne de deux échantillons obtenus à des moments non détaillés.

Bref, une mesure des niveaux de cortisol représentant l'activité HPS sur une plus longue période, jours voire mois, nous permettrait de ne pas se soucier des variations situationnelles et quotidiennes des concentrations de cortisol. De plus, une mesure permettant d'évaluer la régulation cortisolaire à long terme pourrait fournir de meilleures explications sur l'association entre le trauma vécu lors de l'enfance et le développement de différentes maladies à l'âge adulte. En fait, le concept d'allostase et de charge allostatique (McEwen, 1998) permet de mettre en lumière les nombreux impacts sur la santé du trauma lors de l'enfance. L'allostase est désignée comme étant l'ensemble de tous les changements physiologiques effectués afin de rétablir une stabilité des différentes fonctions physiologiques suite à des changements internes ou externes. Par exemple, lors du réveil différents changements biologiques s'opèrent, comme une activation de l'axe HPS, une augmentation du rythme cardiaque et de la pression artérielle, nous permettant de mobiliser l'énergie nécessaire afin de nous lever et nous déplacer. Bien entendu, le concept d'allostase peut aussi s'appliquer aux changements physiologiques nécessaires lors d'une situation stressante. Cependant, si l'organisme est soumis à une exposition prolongée au stress, les différents systèmes peuvent échouer à maintenir une stabilité au travers du changement et le développement d'une charge allostatique peut avoir lieu. La charge allostatique peut se définir par le prix à payer par l'organisme pour tenter de maintenir de façon excessive l'allostase.

D'un point de vue physiologique, cela peut résulter à un fonctionnement pathologique de différents systèmes (cardiovasculaire, endocrinien, inflammatoire, etc.). C'est cette charge allostatique qui apporterait des séquelles importantes (p. ex. hypertension, athérosclérose, dyslipidémie, hyperglycémie, dérégulation de l'axe HPS, etc.) et aurait un impact sur la santé (McEwen, 1998; Ronson, 2006).

De nouvelles techniques permettent de mesurer l'accumulation de sécrétion cortisolaire sur des périodes de mois versus des minutes ou heures (Russell, Koren, Rieder, & Van Uum, 2012), dont l'analyse de cortisol dans les cheveux. En effet, les cheveux croissent à un rythme d'environ un centimètre par mois, et lors de leur croissance, différentes substances, telles que le cortisol, peuvent y être incorporées. Plus particulièrement, le cortisol, arrivant par voie sanguine à la racine des cheveux, est diffusé des capillaires sanguins et est incorporé aux follicules pileux, structures responsables du processus de croissance des cheveux. Le cortisol se retrouve alors emprisonné à l'intérieur des cheveux grandissants. Un segment d'un centimètre près du crâne permet donc d'évaluer, entre autres, l'accumulation de cortisol dans le dernier mois (Pragst & Balikova, 2006; Wennig, 2000). De toute évidence, cette technique présente plusieurs avantages. D'une part, lors de l'échantillonnage, les niveaux de cortisol mesurés dans les cheveux ne peuvent pas être affectés par la méthode utilisée, comme c'est le cas avec l'échantillonnage du cortisol plasmatique, salivaire et urinaire dont la collecte peut gêner, et même être considérée stressante. D'autre part, le rangement des échantillons de cortisol salivaire, plasmatique et urinaire, peut nécessiter quelques prérequis (p. ex. congélation) avant l'analyse, ce qui peut s'avérer compliqué. Quant aux échantillons de cheveux, ceux-ci peuvent être gardés à température pièce pendant des années (Russell et al., 2012).

Cortisol dans les cheveux et trauma dans l'enfance

À notre connaissance, très peu d'études se sont intéressées à l'association entre l'expérience de trauma dans l'enfance et l'accumulation de cortisol sur une plus longue période de temps. Dans une telle étude, des femmes et des hommes en santé (n=41; âge moyen : 41 ans) ont été comparés à des personnes déprimées appariées pour l'âge et le sexe recrutées via une clinique spécialisée en trouble dépressif (n=43, âge moyen : 42 ans). Des concentrations plus faibles de cortisol dans les cheveux (mesurés sur 3 cm) et salivaire (moyennes non-disponibles) ont été trouvées chez les personnes ayant vécu un trauma dans l'enfance, et ce, indépendamment de la présence de dépression (Hinkelmann et al., 2013). Une deuxième étude regroupant 55 femmes, âgées de 16 à 56 ans et ayant vécu ou non des expériences de trauma dans l'enfance, n'a noté aucune différence significative entre les niveaux de cortisol dans les cheveux (2 segments de 3 cm). Cependant, une corrélation positive a été constatée entre les niveaux de cortisol dans les cheveux et la sévérité ainsi que le nombre de traumas vécus, et ce, autant au niveau du segment proximal que distal (Schalinski, Elbert, Steudte-Schmiedgen, & Kirschbaum, 2015). Finalement, une troisième étude (Steudte et al., 2013) n'a noté aucune association entre l'impact du trauma vécu lors de l'enfance et le niveau de cortisol dans les cheveux (2 segments de 3 cm) chez des individus en santé et vivant un état de stress post-traumatique (n=78, âge moyen : 39 ans).

Limites plus générales des études portant sur trauma dans l'enfance et le cortisol

Les conclusions divergentes provenant des études antérieures peuvent refléter différentes méthodologies notamment au niveau des mesures ou du type d'expériences de trauma évaluées, et de la méthode d'échantillonnage du cortisol (plasma, salive, cheveux). En

plus, les populations étudiées diffèrent au point de vue de l'âge, de la présence de troubles physiques ou psychologiques ainsi qu'au niveau du sexe des participants. Certaines études n'utilisent que des participants plus jeunes (DeSantis et al., 2011; Elzinga et al., 2008; Otte et al., 2005; Tyrka et al., 2008; Voellmin et al., 2015), une autre que des participants plus âgés (Gerritsen et al., 2010). À la lumière des résultats de l'étude de Carpenter et al. (2009), l'effet du trauma diffère selon l'âge des individus. Les victimes de trauma à l'enfance plus âgées présentaient une élévation moindre des niveaux de cortisol en réaction à un stressor pharmacologique en comparaison à de jeunes adultes. L'âge des sujets peut donc être un facteur modérateur important que plusieurs études n'ont pas pris en compte. L'effet modérateur du sexe semble aussi un facteur à considérer. Selon bon nombre d'études, les hommes présentent une plus grande activation de l'axe HPS en réaction à un stressor psychosocial et des niveaux basaux de cortisol plasmatique et salivaire plus élevés que les femmes. Qui plus est, des études décrites précédemment (Elzinga et al., 2008; Power et al., 2012) ont démontré qu'il existe une différence entre les hommes et les femmes, au niveau de l'association entre le trauma dans l'enfance et les niveaux de cortisol. Plus spécifiquement, on notait, uniquement chez les hommes victimes de trauma lors de l'enfance, une hyposécrétion de cortisol suite à une exposition à stressor psychosocial comparé à ceux n'ayant pas vécu d'expériences traumatiques pendant l'enfance (Elzinga et al., 2008). D'autres études ne se sont concentrées qu'à l'effet du trauma dans l'enfance chez les femmes (Klaassens et al., 2009; Schalinski et al., 2015; Voellmin et al., 2015), ce qui limite considérablement la généralisation des résultats aux hommes. Aussi, il est difficile de bien comprendre l'impact du trauma vécu dans l'enfance sur l'axe HPS en fonction du sexe lorsque l'âge entre des participants est significativement différent selon le sexe. Cela est le cas pour l'étude de DeSantis et al. (2011)

les femmes étaient plus âgées que les hommes (âge moyen de 41 ans versus 32 ans). Pour ce qui est de la perception du stress, elle semble aussi être différente entre les hommes et les femmes et selon l'âge (Bak, Tanggaard Andersen, Bacher, & Draghiciu Bancila, 2012; S. Cohen & Janicki-Deverts, 2012; Davis, Matthews, & Twamley, 1999; Xu et al., 2015). Par exemple, selon une étude regroupant trois enquêtes nationales (1985, 2006 et 2009), comprenant plus de 6300 individus, les femmes rapportent des niveaux de stress perçu plus élevés que les hommes. Cette même étude a aussi noté un niveau de stress plus élevé chez les personnes plus jeunes, sans emploi ou ayant un niveau d'éducation plus faible (S. Cohen & Janicki-Deverts, 2012). Des résultats similaires ont aussi été notés chez un échantillon d'adultes ayant récemment subi un infarctus du myocarde (n=3572, âgés de 18 à 55 ans), les femmes et les patients plus jeunes présentaient des niveaux de stress plus élevés (Xu et al., 2015).

Sommaire et résumé de l'étude actuelle

En définitive, la littérature actuelle s'est principalement intéressée à des mesures reflétant le stress aigu en association avec le trauma lors de l'enfance. Jusqu'à présent seulement trois études se sont intéressées à l'association du trauma vécu pendant l'enfance et à des mesures reflétant le stress chronique, telles que les concentrations de cortisol dans les cheveux, et leurs conclusions divergeaient. De plus, ces dernières études ne présentaient que de petits échantillons. À notre connaissance, l'étude actuelle sera la première à évaluer simultanément l'impact d'abus et de négligence vécus lors de l'enfance sur l'accumulation de cortisol dans les cheveux lors des trois derniers mois et sur les niveaux de stress mesurés via un questionnaire validé évaluant la perception du stress lors des deux dernières années. Qui

plus est, l'échantillon consistera en un grand nombre d'hommes et de femmes présentant une MAC ou au moins une autre maladie non-cardiovasculaire. Ceci permettra d'évaluer la s'il y a une association privilégiée du trauma lors de l'enfance avec les niveaux de cortisol, et/ou le stress perçu selon la présence de MAC versus d'autres maladies. À ce jour, aucune étude n'a suggéré que le trauma vécu lors de l'enfance est uniquement associé au développement de MAC. Cependant, comme mentionné précédemment, les expériences traumatiques vécues lors de l'enfance ont été associées à une morbidité physique et psychologique. Considérant, une littérature importante démontrant l'impact du stress sur le développement de MAC, il est possible que les associations entre le trauma vécu lors de l'enfance et le stress diffèrent en fonction de la présence ou l'absence de MAC. C'est pourquoi, lors de cette étude, des analyses de modérations seront effectuées. De même, le sexe et/ou l'âge des participants peuvent avoir un impact sur ces associations, cela sera aussi étudié via des analyses de modulation. Ces analyses modératrices seront effectuées de façon exploratoire considérant le peu de littérature à ce sujet. Les différents constituants du trauma dans l'enfance (abus physique, sexuel et émotionnel, et la négligence physique et émotionnelle) et leurs associations spécifiques avec les niveaux de cortisol mesurés via les cheveux et le niveau de stress perçu seront étudiés au travers d'analyses secondaires. En se basant sur les conclusions de la littérature antérieure, il sera attendu que le trauma vécu lors de l'enfance soit associé avec des niveaux de stress perçu plus élevés. Pour ce qui est de l'association avec les niveaux de cortisol mesurés via les cheveux, les quelques études à ce sujet (Hinkelmann et al., 2013; Schalinski et al., 2015; Steudte et al., 2013) divergent considérablement et il est difficile de prédire l'impact de l'abus et de la négligence sur cette mesure.

Article

(Revised version under review in *Psychosomatic Medicine*)

Childhood Trauma, Perceived Stress, and Hair Cortisol in Adults with and without Cardiovascular Disease

SHORT TITLE: Childhood Trauma and Stress Regulation

Stéphanie Bossé, B.Sc.¹⁻², Bianca D'Antono, PhD¹⁻², Tobias Stalder, PhD³⁻⁴

¹Research Centre, Montreal Heart Institute, Montreal, Canada;

²Psychology Department, Université de Montréal, Montreal, Canada;

³Institute of Psychology, TU Dresden, Dresden;

⁴Clinical Psychology, University of Siegen, Siegen, Germany

Bianca D'Antono, PhD (**Corresponding author**):

Research Center, Montreal Heart Institute,

5000 Bélanger Street, Montreal, H1T 1C8, Canada.

Psychology Department, Université de Montréal, Montreal, Canada.

Tel: (514) 376, 3330, ext. 4047; Fax: (514) 376-1355,

Email: bianca.d.antono@umontreal.ca

Word count: 7 060 words

Figures: 1

Tables: 5

Conflict of Interest and Source of Funding

Stéphanie Bossé, Tobias Stalder, and Bianca D'Antono have no conflicts of interest to declare. This research was supported by grants awarded to Bianca D'Antono by the Canadian Institutes of Health Research (CIHR; MOP # 11015). The funding source had no involvement in this study.

Abstract

Objective: Childhood trauma has been associated with greater psychological and physical morbidity, including a greater risk of developing cardiovascular disease (CVD). This may partially reflect trauma-induced disturbances in how stress is later perceived and regulated. This study evaluated the associations of childhood trauma with perceived stress and hair cortisol concentrations (HCC) in a large sample of adults with coronary artery disease (CAD) and in non-CVD patients suffering from other non-fatal illnesses. Whether sex, age or CVD status influenced these associations was also examined.

Methods: A total of 1124 men and women (65.2 ± 6.9 years old) recruited from a hospital cohort completed the Childhood Trauma and Perceived Stress Questionnaires, while hair samples were obtained from 598 participants. Health status was confirmed via medical records.

Results: Moderate to severe childhood trauma was experienced by 359 participants. Childhood trauma predicted greater perceived stress levels over the past two years ($r=0.308$, $p=0.01$; $\beta=0.263$, $p<0.001$), but not 3-month cortisol secretion in hair. In secondary analyses, age moderated the relation between sexual abuse and perceived stress ($\beta=-0.067$, $p=0.016$). While sexual abuse was associated with greater levels of perceived stress among all participants, this relation was strongest in younger individuals.

Conclusions: Participants who experienced trauma in their youth reported greater levels of perceived stress in late adulthood. This was not reflected in greater HCC. Whether this reflects

intact HPA regulation in those exposed to childhood trauma or whether this reflects the characteristics of our sample requires further investigation.

Keywords: childhood trauma, coronary artery disease, hair cortisol, perceived stress, sex differences, aging

Abbreviations: CAD, coronary artery disease; CTQ, Childhood Trauma Questionnaire; CVD, cardiovascular diseases; HCC, hair cortisol concentrations; HPA, hypothalamic-pituitary-adrenal; MHI, Montreal Heart Institute; PSQ, Perceived Stress Questionnaire

Cardiovascular diseases (CVD) are the leading cause of death worldwide (1). Both acute and chronic stress have been shown to increase risk for CVD development, events, or progression (2-5). Previous research on CVD has typically focused on the impact of stressful situations in adulthood (e.g. work stress). However, stressful childhood experiences may also be important for health outcomes in adulthood. Childhood trauma experiences include physical, emotional and sexual abuse, as well as physical and emotional neglect (6, 7).

There is growing evidence that exposure to childhood trauma may contribute to psychiatric (e.g. mood disorders, anxiety disorders) and physical (e.g., autoimmune disorders, peptic ulcers) health problems in adulthood (8, 9), including the development and progression of CVD (8, 10-13). These effects on health may be mediated through trauma-induced influences on stress perception and regulation. Exposed children may develop difficulties in dealing with stressors later in adulthood (14), perhaps as a result of maladaptive coping strategies (15). Indeed, studies have demonstrated high levels of perceived stress in adults who experienced trauma in childhood (14, 16-18).

Childhood trauma may also influence brain development, particularly in the hippocampus and amygdala, known to play an important role in emotion regulation, memory, and stress response (19-22). Adults who experienced childhood trauma have been found to present smaller hippocampal and amygdala volumes (23, 24). Alterations in neurobiological systems, such as the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, may ensue (25), and predispose to psychiatric vulnerability and health problems (19, 26). However, studies on associations between childhood trauma and HPA-axis regulation present inconsistent findings (27). A few investigations have reported a flattened morning cortisol response in middle-aged or older adults who experienced trauma in childhood (28, 29). However, Klaassens (2009)

reported no difference among a small sample of women. Stress-reactivity studies have similarly led to inconsistent findings. While hypo-reactivity of the cortisol response to stress has been observed in young to middle-aged adults who experienced childhood trauma (30, 31), three other investigations have reported hyper-reactivity in similarly-aged individuals (32-34). DeSantis (2011) and Otte (2005), for their part, observed no relation between childhood trauma and cortisol response in young and middle-aged adults (35, 36). Whether methodological differences in the assessment of childhood trauma, in participant characteristics, in the stress induction protocols, and in cortisol measurements (plasma, saliva) are responsible for these inconsistent findings is unclear (37, 38).

While interesting, studies on salivary or plasma cortisol reflect the present state rather than long-term regulation of the HPA-axis activity (39). Commonly assessed measures, such as the cortisol awakening response, are also sensitive to situational influences and/or state-related confounding that can cause spurious results (40), which may have contributed to the inconsistent findings mentioned above.

Information on long-term cortisol regulation may provide greater explanatory power for the association between childhood experiences and disease development. According to the allostatic load model, for example, it is chronic or repeated activation of the HPA axis and other physiological systems that leads to biological damage and deleterious health outcomes (41, 42). Seeman (1994) suggested that cumulative exposure to stressful situations (e.g. childhood traumas) may render the HPA-axis less resilient to stimulation which can result in prolonged activation (43). There is increasing support for the notion that hair cortisol concentrations (HCC) reflect long-term cumulative cortisol secretion over periods of several

months (43, 44) and provide a stable and robust biomarker in trauma and chronic stress-related research (45-47). To our knowledge, only three small studies have examined the relationship between childhood trauma and cumulative cortisol secretion in adulthood, and these have been performed in relatively young samples. While the experience of childhood trauma was found to be associated with lower HCC in a sample of 84 middle-aged adults (48), the opposite pattern was found in a sample of 43 women (mean age: 35 years) (49). A third study by Steudte et al. (50) did not reveal a specific influence of childhood trauma on HCC in their adult sample of healthy individuals, traumatized healthy controls and patients with posttraumatic stress disorder (mean age: 39 years).

The purpose of this study was thus to evaluate the associations of childhood trauma with three-month cumulative HCC and stress perceived over the last two years in older adults with coronary artery disease (CAD) and those with other (non-CVD) illnesses. This is the first study to provide information on the association of childhood traumatic experiences with physiological and subjective stress. It was hypothesized that childhood trauma would be associated with greater perceived stress and attenuated HCC. Previous studies have reported greater HPS-axis responses to stressors (29, 32, 51, 52), and fewer reports and impact of stressful events (53-56) in men compared with women. Moreover, the influence of emotional abuse may change with age (57). Previous studies have also reported important associations between stress (e.g. cortisol levels) and CVD (2, 3, 5). It is thus possible that the relations between childhood trauma and stress measures may differ as a function of these individual differences. This possibility was explored via moderation analyses. Given the paucity of data on this issue, no hypotheses were emitted regarding these potential differences. Secondary

analyses examined whether specific elements of childhood trauma (physical, sexual and emotional abuse, and/or neglect) appeared more deleterious to stress regulation.

Methods and Materials

This study is part of an on-going prospective research project (BEL-AGE) on pathological aging in adults with CAD and non-CVD patients suffering from other non-fatal illnesses.

A total of 1124 participants (707 men; 65.23 ± 6.89 years) with and without CAD were recruited from the pool of individuals already participating in the André and France Desmarais Hospital Cohort of the Montreal Heart Institute (58, 59). Any person working at or attending the MHI for any reason can be participants of the MHI Biobank. As such, they may include persons simply going for routine blood tests, patients with or at risk for heart disease, their family members, or employees of the MHI. Eligibility criteria for BEL-AGE were further determined as follows: At entry in the MHI Cohort, (a) age between 30 and 70 years old (for reasons of feasibility of recruitment and follow-up), (b) living in the greater Montreal area (c) speaks French or English (d) no prior or current diagnosis of major cognitive impairment or serious psychological disorders (e.g. bipolar disorder, schizophrenia, delirium, or dementia as reported by patient and/or medical files) with the potential to prevent understanding or participation in all aspects of the study, (e) no prior or current diagnosis of other major life-threatening diseases (for examples, Creutzfeldt–Jakob disease, amyotrophic lateral sclerosis, AIDS, cancer) (f) women were not pregnant or breast feeding. Skin cancer was not excluded

given its high prevalence and benign course when diagnosed early. A total of 29 participants self-reported this diagnosis. Depression, anxiety, and endocrine disorders were not excluded.

Presence of CAD was defined by the experience of a prior myocardial infarction, coronary artery bypass, coronary angioplasty, or stenosis greater than 50% on an angiography. Non-CVD status was defined by absence of CAD, angina, arrhythmia, congenital heart disease, heart failure, cardiomyopathy and stroke. Data for the current manuscript were obtained during the BEL-AGE evaluation performed 59.1 ± 8.99 months after participants' entry into the MHI cohort.

Eligible participants were contacted by telephone and scheduled for an appointment on a weekday between 8h to 10h at the MHI. They were asked to refrain from eating, drinking (except water), smoking and exercising 12 hours prior to the appointment and to abstain from alcohol or recreational drugs for 24 hours. They were allowed to take their medication as prescribed. Once consent was obtained, a blood draw was performed, and waist circumference, weight and height measured. Participants completed demographic, lifestyle, medical, and psychological questionnaires.

Measures

Socio-demographic and health information: Data on sex, age, ethnicity, weight, height, waist circumference, years of schooling, marital status, personal and family income, and personal and family medical history were collected. Data on behavioral risk factors (tobacco, alcohol, caffeine consumption, diet and physical activity) were obtained using the WHO STEPS Instrument (60).

Childhood trauma was assessed with the *Childhood Trauma Questionnaire* (CTQ) (7, 61). This 25-item questionnaire evaluates childhood and adolescent trauma experiences using a 5-point scale ranging from ‘‘Never True’’ to ‘‘Very Often True’’. The CTQ comprises the following subscales: physical, sexual and emotional abuse, and physical and emotional neglect. Participants are classified as positive for history of childhood trauma when they have scores within the moderate-to-severe range on at least one subscale: emotional abuse (13 or higher), physical abuse (10 or higher), sexual abuse (8 or higher), emotional neglect (15 or higher) and physical neglect (10 or higher). This instrument has acceptable to excellent internal consistency for the different subscales (0.68 to 0.94) and test-retest reliability coefficients that range from 0.79 to 0.86 over a 4 month period (61, 62). In the current sample, internal consistency of the overall scale was $\alpha=0.91$, whereas the internal consistency for the different ranged from $\alpha=0.57$ (physical neglect), $\alpha=0.81$ (physical abuse) and $\alpha=0.83$ (emotional abuse; sexual abuse; emotional neglect). The low internal consistency for the physical neglect subscale in the current study is consistent with that of previous studies with previous studies (7, 61, 62).

Perceived stress was measured with the *Levenstein Perceived Stress Questionnaire* (PSQ) (63). This 30-item questionnaire is composed of 7 dimensions: harassment, overload, irritability, lack of joy, fatigue, worries and tension. Participants indicate on a 4-point scale from ‘‘almost never’’ to ‘‘usually’’ how frequently they experienced each of the stress related statements over the last two years. The sum of all items is added in a total PSQ index (raw score-30)/90), which represents the stress-degree of each participant. The cut-off score for moderate level is between 0.45 and 0.60, and for high level over 0.60. The PSQ has a test-

retest reliability of 0.82 and an internal consistency of 0.90 (63, 64). In the current sample, the internal consistency was $\alpha=0.94$.

Cumulative hair cortisol concentrations: Due to insufficient hair length for some individuals, hair strands were obtained from only 598 participants. Differences across medical, sociodemographic, behavioral and psychological variables were observed between those for whom we did and did not obtain samples were observed (See Text, Supplemental Digital Content 1, which describes post-hoc analyses). Hair samples were cut from the posterior vertex region of the head closest to the scalp and placed separately in aluminium foil with a mark indicating the scalp-near end. They were stored at room temperature in a dark place and later analyzed in the laboratory of TU Dresden, Germany (Prof. Clemens Kirschbaum). Analyses were performed on the proximal 3-cm hair segment which, based on hair growth rate of $\sim 1\text{cm/month}$ (65), is assumed to reflect cumulative cortisol secretion over the three months period prior to hair sampling. Wash and cortisol extraction procedures followed a protocol described elsewhere (Stalder et al., 2012; study II), with 7.5 mg of whole, non-pulverized hair being washed with 2.5 ml isopropanol and steroid extraction being conducted with 1800 μl methanol for 18 hr at 45°C . Cortisol determination was performed in triplicate using a commercially available immunoassay with chemiluminescence detection (CLIA, IBL-Hamburg, Germany). The intraassay coefficient of variance of this assay in the current sample was below 9%. As analyses were performed in batch, no meaningful interassay coefficient of variance is available.

Statistical analyses

Preliminary analyses

Twelve participants presented HCC greater than 3 standard deviations from the mean. While these HCC were accurate (as determined by redoing the assay), they were winsorized to 3 SD to reduce their impact in parametric statistical analyses. Natural logarithmic transformations were then applied to HCC and BMI data, and square root transformation to childhood trauma data. Potential covariates were identified from the literature on perceived stress levels (17, 67) and HCC (46, 68, 69). Pearson correlations and Chi Square analyses were performed to finalize our list of demographic, medical, and health behavior covariates. Only those covariates that reached a p value of 0.10 with the dependent variables were retained, as they were most likely to confound results

One-way analyses of variance (ANOVAs) were performed to examine whether childhood trauma, perceived stress level, and HCC differed significantly as a function of sex and health status. Pearson correlations between these variables and age were also performed.

Main analyses

Associations of childhood trauma with perceived stress and HCC were examined using Pearson correlations and two hierarchical multiple regressions. Analyses were performed on continuous measures. Covariates were forced into block 1. Childhood trauma was forced into block 2 and its two- and three way interactions with age and sex were entered stepwise in Block 3. The analyses were repeated for each Childhood Trauma subscale to determine whether specific types of trauma were more significantly associated with the outcomes of interest. When there were significant interaction effects, simple slopes analyses were

performed with lower and higher estimates for age and childhood trauma based on values ± 1 SD from the mean (70). Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results

Table 1 presents the sample characteristics. The CAD participants were more likely to be male, slightly older, more overweight, and smokers compared to participants with non-CVD illness. Years of schooling, annual family income and time spent exercising were somewhat greater in those with non-CAD illness. While hormone therapy was more commonly prescribed in non-CAD patients, α and β -adrenergic medications were more frequently prescribed in CAD patients, as would be expected. While the groups did not differ with respect to overall childhood trauma experiences, CAD patients reported slightly more physical abuse and neglect compared to non-CAD participants.

Individual differences in perceived stress and hair cortisol concentrations

Table 1 indicates CAD participants showed significantly higher cortisol concentrations in hair compared to non-CVD patients suffering from other non-fatal illnesses (mean = 14.92 ± 23.91 vs. 9.47 ± 23.93 ; $F(1, 597) = 22.834, p < 0.001$). They did not, however, differ in terms of perceived stress. Women showed significantly lower cortisol concentrations in hair (mean = 10.06 ± 23.91 vs. 14.16 ± 29.78 ; $F(1, 597) = 15.283, p < 0.001$) compared to men. However, women reported significantly more perceived stress than men (mean = 58.92 ± 14.29 vs. 53.65 ± 13.42 ; $F(1, 1123) = 38.605, p < 0.001$). There was no significant correlation between

HCC and age ($r=0.044$, $p=0.281$), although perceived stress correlated negatively with age ($r=-0.241$, $p<0.001$).

Associations between childhood trauma, perceived stress, and hair cortisol, and moderating effects of sex and age

Table 2 presents bivariate correlations between the overall Childhood Trauma Questionnaire score (and subscales) with perceived stress and HCC conducted across groups of CAD and non-CVD patients. There was no association between HCC and the general or subscale CTQ scores. No significant interaction was noted when analyses were done separately for men and women, and for CAD and non-CVD groups. Perceived stress correlated significantly and positively with the overall CTQ score, as well as with the emotional abuse, physical abuse, sexual abuse, emotional neglect, and physical neglect subscales. Tables 3 and 4 provide results of the hierarchical multiple regression analyses. Childhood trauma did not predict HCC, but was associated with significantly greater perceived stress levels, and explained 6.5% of the variance in perceived stress beyond that explained by the covariates and moderators. No interaction effects emerged. To allay concerns that HCC results reflected a Type 2 error, analyses were repeated separately for men and women, and for CAD and non-CVD groups. Results were the same: no significant relation between childhood trauma and HCC were found. Analyses using a categorical measure of childhood trauma also showed no relation with HCC.

Secondary analyses

None of the childhood trauma subscales were significantly associated with HCC. On the other hand, each CTQ subscale was significantly and independently associated with perceived stress level; emotional abuse and neglect predicted respectively 4.5% and 6% of perceived stress level beyond that explained by the covariates. Physical abuse, sexual abuse, and physical neglect predicted respectively 2.1%, 2.4% and 2.8% of perceived stress level beyond that explained by covariates. Refer to Table 5 for details of the regression analyses.

Only the age by sexual abuse interaction was significant ($\beta = -0.067$, $t = -2.417$, $p = 0.016$). Simple slopes analyses were performed based on age groups ± 1 SD from the mean. Analyses indicated that greater sexual abuse was associated with significantly greater perceived stress levels among all age groups, but particularly among those that were somewhat younger: younger individuals ($b = 28.70$, $t = 6.065$, $p < 0.001$), intermediate-aged individuals ($b = 20.21$, $t = 10.702$, $p < 0.001$) and older individuals ($b = 11.73$, $t = 2.302$, $p = 0.022$). Refer to figure 1.

Discussion

This research sought to test the hypotheses that trauma experienced in childhood would predict HCC over the past three months and the degree of stress perceived in the past two years among older adults with CAD and with non-CVD illness. It was expected that these associations might be influenced by age, sex and coronary status. Hypotheses were only partially corroborated: individuals who reported more childhood trauma also reported having experienced more stress in the past two years. However, no significant associations were

found between childhood trauma and HCC. Furthermore, sex and coronary status were not found to moderate the associations between childhood trauma and our outcomes of interest. However, age moderated the association between sexual abuse and perceived stress.

The more traumas participants were exposed to in their childhood, the more they reported stress over the past two years. This effect was rather robust, with childhood trauma explaining 6.5 % of variance in perceived stress independently of that explained by other pertinent covariates. These results are consistent with those of previous investigations, despite very divergent sample types and measures of stress (14, 16-18).

While sample characteristics pertaining to age, sex, and coronary status did not generally influence the associations observed between childhood trauma and our outcomes of interest, one interaction did emerge between sexual abuse and perceived stress. More specifically, sexual abuse experienced in childhood was more strongly associated with self-reported stress among those who were younger. To our knowledge, no previous studies have examined moderating effects of age on the relation between childhood trauma experiences and perceived stress in late adulthood. It has been suggested that as individual grow older they tend to interpret situations as less stressful, focus less on negative emotions and develop better coping strategies (55). Increased personal resources among our older participants may have contributed to them being less impacted by earlier sexual abuse experiences compared to younger participants. This is consistent with the fact that older participants reported less stress overall compared to their younger counterparts in the current investigation.

Childhood trauma was not associated with three-month cumulative HCC in the current study nor in that by Steudte et al. (50). Hinkelmann et al. (48) and Schalinski et al. (49), for their part, observed significant associations between childhood trauma and HCC, albeit in

opposite directions. A recent study investigated the impact of childhood maltreatment on HCC in a sizeable sample of children and adolescents (ages 3 to 16 years), who were recruited from child protection services, youth psychiatric services and community (71). Childhood maltreatment was found to be associated with lower HCC from middle childhood on (9 to 16 years old), especially when maltreatment occurred in infancy or adolescence. It is still unclear what accounts for the differences between these findings and the present results. One factor is that the focused recruitment of maltreated youths in this study might have led to a more heavily traumatized sample, and thus with more severe endocrine alterations as compared to the present study. In addition, the different assessment mode of childhood traumatic experiences might have affected results, i.e. the study by White et al. used a multi-source approach combining interview data with information from youths' child protection files (67). Conversely, it is also conceivable that childhood trauma-induced endocrine alterations might not be fully sustained into adulthood, as suggested by our results and those of Steudte et al. (50). Cortisol secretion changes considerably over time in childhood compared to adulthood, as brain structures continue to mature (72) and possibly as children develop the requisite coping skills to limit the impact of childhood experiences on the HPA axis.

While women reported greater levels of perceived stress and lower HCC compared to men in the current study, sex did not influence the relation between childhood trauma and our outcome measures. Greater self-reported stress in women versus men is consistent with previous literature (55), as is lower HCC (47, 68, 73), free salivary cortisol, total plasma and circadian cortisol secretion (51, 74, 75).

As expected, those with CAD reported greater HCC compared to non-CVD participants, indicating a potential role for cortisol in CVD development and progression.

Indeed, higher cortisol levels have been associated with CVD risk factors, including atherosclerosis, hypertension, diabetes, obesity, and dyslipidemia (76-79).

Despite emerging data suggesting increased risk for CAD as a function of childhood trauma (8, 10-13), this was limited only to physical abuse and neglect in the current investigation. Methodological differences related to age and timing of measure of childhood trauma and CAD status may explain some of the differences. In previous studies, childhood trauma was measured at a younger age, which raises questions about memory bias. Alternatively, the increased risk associated with childhood trauma may not be limited to CAD specifically, as our non-CVD participants also suffered from at least one physical condition. Indeed, prior research has found that childhood trauma may increase risk for other physical or psychiatric diseases in adulthood (8, 9).

Several factors may limit the conclusions that can be drawn from the current results. Hair characteristics (coloration, straightening, washing frequency, etc.) were not assessed, and may have confounded the cortisol analyses (47, 68, 78, 80). A large number of individuals (n=526) had hair that was too short to provide a sample. These individuals differed significantly from those for whom we did obtain samples on numerous sociodemographic, medical, behavioral and psychological variables (See Text, Supplemental Digital Content 1, which describes post-hoc analyses). These differences may have impacted the cortisol outcomes. Childhood trauma history and perceived stress levels were self-reported and retrospective. Presence of memory bias is possible, particularly regarding childhood history of abuse and neglect (81). Moreover, the timing and the duration of the trauma experiences were not assessed, and these factors might have had different effects on HPA-axis activity (72). An interview about childhood abuse and neglect would have provided more comprehensive

information. As can be seen from Table 1, our sample was generally older and sicker than those from previous studies (48-50). Furthermore, as CVD is a leading cause of death, participants still alive may represent individuals who were resilient to the effects of childhood trauma and other life stress. Finally, the cross-sectional, retrospective design of our study limits any conclusions regarding the causal relation between childhood trauma and stress experienced in later adulthood.

On the other hand, the current study presents several strengths, including a large sample size and number of covariates assessed and included in analyses. Assessment of long-term cortisol secretion provides information on long-term cumulative cortisol secretion, which may inform on the sustained effect of childhood trauma on disease development and progression. The association of childhood trauma and hair cortisol had been previously assessed but three times in small adult samples. Moreover, to our knowledge, this study is the first to simultaneously evaluate the impact of childhood traumatic experiences on perceived stress and HCC in adults, providing a fuller evaluation of the potential association or impact of childhood trauma on stress regulation, and compared these outcomes between CAD patients and non-CVD individuals.

In conclusion, our results suggest that childhood trauma is associated with greater reports of chronic stress among generally older individuals with health issues, but may have no lasting effect on the activity of the HPA-axis, at least as measured via HCC. Given evidence that greater levels of self-perceived stress, especially in those who have experienced childhood trauma, may increase risk for morbidity and mortality (67, 82-86), prevention and intervention appear essential. Promoting the development of efficient coping skills from a young age, especially among more vulnerable populations, may help decrease vulnerability to

stress in adulthood and prevent various stress-related health problems. The benefits are not limited to young or healthy individuals however. Gulliksson et al. (87) have found in a large sample of men and women suffering from CAD that stress management intervention lowered by 41% the rate of recurrent CVD events and by 28% all cause-mortality during a mean 94 months of follow-ups.

Acknowledgements

Special thanks to the André and France Desmarais Hospital Cohort of the Montreal Heart Institute, to all participants who voluntarily participated in this study and to volunteers and research assistants for their work in participant recruitment, testing and data entry. This study was funded by grants awarded to Dr. D'Antono by the Canadian Institutes of Health Research (CIHR; MOP # 111015).

Conflicts of Interest and Source of Funding

This research was supported by grants awarded to Bianca D'Antono by the Canadian Institutes of Health Research (CIHR; MOP # 11015). The funding source had no involvement in this study. The authors report no financial interests or potential conflicts of interest.

References

1. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2014. 2014.
2. Dimsdale JE. Psychological stress and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:1237-46.
3. Golbidi S, Frisbee JC, Laher I. Chronic stress impacts the cardiovascular system: animal models and clinical outcomes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015;308:H1476-H98.
4. Steptoe A, Kivimaki M. Stress and cardiovascular disease. *Nature reviews Cardiology.* 2012;9:360-70.
5. Krajnak KM. Potential Contribution of Work-Related Psychosocial Stress to the Development of Cardiovascular Disease and Type II Diabetes: A Brief Review. *Environ Health Insights.* 2014;8:41-5.
6. Infurna FJ, Rivers CT, Reich J, Zautra AJ. Childhood Trauma and Personal Mastery: Their Influence on Emotional Reactivity to Everyday Events in a Community Sample of Middle-Aged Adults. *PLoS ONE.* 2015;10.
7. Bernstein D, Fink L, Handelsman L, Foote J, Lovejoy M, Wenzel K, Sapareto E, Ruggiero J. Initial reliability and validity of a new retrospective measure of child abuse and neglect. *American Journal of Psychiatry.* 1994;151:1132-6.
8. Goodwin RD, Stein MB. Association between childhood trauma and physical disorders among adults in the United States. *Psychological Medicine.* 2004;34:509–20.
9. Carr CP, Martins CM, Stingel AM, Lemgruber VB, Juruena MF. The role of early life stress in adult psychiatric disorders: a systematic review according to childhood trauma subtypes. *J Nerv Ment Dis.* 2013;201:1007-20.

10. Dong M, Giles WH, Felitti VJ, Dube SR, Williams JE, Chapman DP, Anda RF. Insights Into Causal Pathways for Ischemic Heart Disease Adverse Childhood Experiences Study. *Circulation*. 2004;110:1761-6.
11. Batten SV, Aslan M, Maciejewski PK, Mazure CM. Childhood Maltreatment as a Risk Factor for Adult Cardiovascular Disease and Depression. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:249-54.
12. Korkeila J, Vahtera J, Korkeila K, Kivimaki M, Sumanen M, Koskenvuo K, Koskenvuo M. Childhood adversities as predictors of incident coronary heart disease and cerebrovascular disease. *Heart*. 2010;96:298-303.
13. Rich-Edwards JW, Mason S, K., Rexrode K, Spiegelman D, Hibert E, Kawachi I, Wright RJ. Physical and sexual abuse in childhood as predictors of early onset cardiovascular events in women. *Circulation*. 2012;126:920–7.
14. Han TJ, Felger JC, Lee A, Mister D, Miller AH, Torres MA. Association of childhood trauma with fatigue, depression, stress, and inflammation in breast cancer patients undergoing radiotherapy. *Psychooncology*. 2015.
15. Slavik S, Croake J. The individual psychology conception of depression as a stress-diathesis model. . *The Journal of Individual Psychology*. 2006;62:417-28.
16. Mc Elroy S, Hevey D. Relationship between adverse early experiences, stressors, psychosocial resources and wellbeing. *Child Abuse Negl*. 2014;38:65-75.
17. Hyman SM, Paliwal P, Sinha R. Childhood Maltreatment, Perceived Stress, and Stress-Related Coping in Recently Abstinent Cocaine Dependent Adults. *Psychology of Addictive Behaviors*. 2007;21:233-8.

18. Pierrehumbert B, Torrisi R, Glatz N, Dimitrova N, Heinrichs M, Halfon O. The influence of attachment on perceived stress and cortisol response to acute stress in women sexually abused in childhood or adolescence. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34:924-38.
19. McCrory E, De Brito SA, Viding E. The impact of childhood maltreatment: a review of neurobiological and genetic factors. *Front Psychiatry*. 2011;2:48.
20. McCrory E, De Brito SA, Viding E. Research review: the neurobiology and genetics of maltreatment and adversity. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. 2010;51:1079-95.
21. Vermetten E, Schmahl C, Lindner S, Loewenstein RJ, Bremner JD. Hippocampal and amygdalar volumes in dissociative identity disorder. *The American journal of psychiatry*. 2006;163:630-6.
22. Nemeroff CB. Paradise Lost: The Neurobiological and Clinical Consequences of Child Abuse and Neglect. *Neuron*. 2016;89:892-909.
23. Woon FL, Hedges DW. Hippocampal and Amygdala Volumes in Children and Adults With Childhood Maltreatment-Related Posttraumatic Stress Disorder: A Meta-Analysis. *Hippocampus*. 2008;18:729-36.
24. Teicher MH, Andersena SL, Polcari A, Anderson CM, Navalta CP, Kim DM. The neurobiological consequences of early stress and childhood maltreatment. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2003;27:33-4.
25. Nemeroff CB. Neurobiological Consequences of Childhood Trauma. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2004;65:18-28.

26. Reynolds RM. Glucocorticoid excess and the developmental origins of disease: two decades of testing the hypothesis--2012 Curt Richter Award Winner. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38:1-11.
27. Doom JR, Gunnar MR. Stress physiology and developmental psychopathology: past, present, and future. *Development and psychopathology*. 2013;25:1359-73.
28. Gerritsen L, Geerlings MI, Beekman AT, Deeg DJ, Penninx BW, Comijs HC. Early and late life events and salivary cortisol in older persons. *Psychol Med*. 2010;40:1569-78.
29. Power C, Thomas C, Li L, Hertzman C. Childhood psychosocial adversity and adult cortisol patterns. *Br J Psychiatry*. 2012;201:199-206.
30. Klaassens ER, van Noorden MS, Giltay EJ, van Pelt J, van Veen T, Zitman FG. Effects of childhood trauma on HPA-axis reactivity in women free of lifetime psychopathology. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009;33:889-94.
31. Carpenter LL, Carvalho JP, Tyrka AR, Wier LM, Mello AF, Mello MF, Anderson GM, Wilkinson CWL, H. P. Decreased Adrenocorticotrophic Hormone and Cortisol Responses to Stress in Healthy Adults Reporting Significant Childhood Maltreatment. *Society of Biological Psychiatry*. 2007;67:1080 –7.
32. Elzinga BM, Roelofs K, Tollenaar MS, Bakvis P, Van Pelt J, Spinhoven P. Diminished cortisol responses to psychosocial stress associated with lifetime adverse events A study among healthy young subjects. *Psychoneuroendocrinology*. 2008;33:227-37.
33. Heim C, Newport DJ, Heit S, Graham YP, Wilcox M, Bonsall R, Miller AH, Nemeroff CB. Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. *Jama*. 2000;284:592-7.

34. Tyrka AR, Wier L, Price LH, Ross N, Anderson GM, Wilkinson CW, Carpenter LL. Childhood parental loss and adult hypothalamic-pituitary-adrenal function. *Biological psychiatry*. 2008;63:1147-54.
35. DeSantis SM, Baker NL, Back SE, Spratt E, Ciolino JD, Moran-Santa Maria M, Dipankar B, Brady KT. Gender differences in the effect of early life trauma on hypothalamic-pituitary-adrenal axis functioning. *Depress Anxiety*. 2011;28:383-92.
36. Otte C, Neylan TC, Pole N, Metzler T, Best S, Henn-Haase C, Yehuda R, Marmar CR. Association between childhood trauma and catecholamine response to psychological stress in police academy recruits. *Biological psychiatry*. 2005;57:27-32.
37. Carpenter LL, Shattuck TT, Tyrka AR, D. Geraciotti TD, Price LH. Effect of childhood physical abuse on cortisol stress response. *Psychopharmacology*. 2011;214:367–75.
38. Feller S, Vigl M, Bergmann MM, Boeing H, Kirschbaum C, Stalder T. Predictors of hair cortisol concentrations in older adults. *Psychoneuroendocrinology*. 2014;39:132-40.
39. Hellhammer J, Fries E, Schweisthal OW, Schlotz W, Stone AA, Hagemann D. Several daily measurements are necessary to reliably assess the cortisol rise after awakening: State- and trait components. *Psychoneuroendocrinology*. 2007;32:80-6.
40. Stalder T, Kirschbaum C, Kudielka BM, Adam EK, Pruessner JC, Wust S, Dockray S, Smyth N, Evans P, Hellhammer DH, Miller R, Wetherell MA, Lupien SJ, Clow A. Assessment of the cortisol awakening response: Expert consensus guidelines. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;63:414-32.
41. McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators. *The New England journal of medicine*. 1998;338:171-9.

42. Ronson A. [Stress and allostatic load: perspectives in psycho-oncology]. *Bull Cancer*. 2006;93:289-95.
43. D'Anna-Hernandez KL, Ross RG, Natvig CL, Laudenslager ML. Hair cortisol levels as a retrospective marker of hypothalamic-pituitary axis activity throughout pregnancy: Comparison to salivary cortisol. *Physiology & behavior*. 2011;104:348-53.
44. Short SJ, Stalder T, Marceau K, Entringer S, Moog NK, Shirtcliff EA, Wadhwa PD, Buss C. Correspondence between hair cortisol concentrations and 30-day integrated daily salivary and weekly urinary cortisol measures. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;71:12-8.
45. Russell E, Koren G, Rieder M, Van Uum S. Hair cortisol as a biological marker of chronic stress: current status, future directions and unanswered questions. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37:589-601.
46. Steudte-Schmiedgen S, Kirschbaum C, Alexander N, Stalder T. An integrative model linking traumatization, cortisol dysregulation and posttraumatic stress disorder: Insight from recent hair cortisol findings. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2016;69:124-35.
47. Stalder T, Steudte-Schmiedgen S, Alexander N, Klucken T, Vater A, Wichmann S, Kirschbaum C, Miller R. Stress-related and basic determinants of hair cortisol in humans: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2017;77:261-74.
48. Hinkelmann K, Muhtz C, Dettenborn L, Agorastos A, Wingenfeld K, Spitzer C, Gao W, Kirschbaum C, Wiedemann K, Otte C. Association between childhood trauma and low hair cortisol in depressed patients and healthy control subjects. *Biological psychiatry*. 2013;74:e15-7.

49. Schalinski I, Elbert T, Steudte-Schmiedgen S, Kirschbaum C. The Cortisol Paradox of Trauma-Related Disorders: Lower Phasic Responses but Higher Tonic Levels of Cortisol Are Associated with Sexual Abuse in Childhood. *PloS one*. 2015;10:e0136921.
50. Steudte S, Kirschbaum C, Gao W, Alexander N, Schonfeld S, Hoyer J, Stalder T. Hair cortisol as a biomarker of traumatization in healthy individuals and posttraumatic stress disorder patients. *Biological psychiatry*. 2013;74:639-46.
51. Kudielka BM, Kirschbaum C. Sex differences in HPA axis responses to stress: a review. *Biological psychology*. 2005;69:113-32.
52. Kajantie E, Phillips DI. The effects of sex and hormonal status on the physiological response to acute psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology*. 2006;31:151-78.
53. Xu X, Bao H, Strait K, Spertus JA, Lichtman JH, D'Onofrio G, Spatz E, Bucholz EM, Geda M, Lorenze NP, Bueno H, Beltrame JF, Krumholz HM. Sex differences in perceived stress and early recovery in young and middle-aged patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 2015;131:614-23.
54. Bak CK, Tanggaard Andersen P, Bacher I, Draghiciu Bancila D. The association between socio-demographic characteristics and perceived stress among residents in a deprived neighbourhood in Denmark. *European journal of public health*. 2012;22:787-92.
55. Cohen S, Janicki-Deverts D. Who's Stressed? Distributions of Psychological Stress in the United States in Probability Samples from 1983, 2006, and 2009. *Journal of Applied Social Psychology*. 2012;42:1320-34.
56. Davis MC, Matthews KA, Twamley EW. Is life more difficult on Mars or Venus? A meta-analytic review of sex differences in major and minor life events. *Annals of behavioral medicine : a publication of the Society of Behavioral Medicine*. 1999;21:83-97.

57. Carpenter LL, Tyrka AR, Ross NS, Khoury L, Anderson GM, Price LH. Effect of childhood emotional abuse and age on cortisol responsivity in adulthood. *Biological psychiatry*. 2009;66:69-75.
58. Auer PL, Teumer A, Schick U, O'Shaughnessy A, Lo KS, Chami N, Carlson C, de Denus S, Dubé MP, Haessler J, Jackson RD, Kooperberg C, Perreault LPL, Nauck M, Peters U, Rioux JD, Schmidt F, Turcot V, Völker U, Völzke H, Greinacher A, Hsu L, Tardif JC, Diaz GA, Reiner AP, Lettre G. Rare and low-frequency coding variants in CXCR2 and other genes are associated with hematological traits. *Nature genetics*. 2014;46:629-34.
59. Dube MP, Zetler R, Barhdadi A, Brown AM, Mongrain I, Normand V, Laplante N, Asselin G, Zada YF, Provost S, Bergeron J, Kouz S, Dufour R, Diaz A, de Denus S, Turgeon J, Rheume E, Phillips MS, Tardif JC. CKM and LILRB5 are associated with serum levels of creatine kinase. *Circulation Cardiovascular genetics*. 2014;7:880-6.
60. Bonita R, de Courten M, Dwyer T, Jamrozik K, Winkelmann R. Surveillance of risk factors for noncommunicable diseases: The WHO STEPwise approach. Summary. Geneva: World Health Organization; 2001.
61. Paquette D, Laporte L, Bigras M, Zoccolillo M. Validation de la version française du CTQ et prévalence de l'histoire de maltraitance. *Santé mentale au Québec*. 2004;29:201-20.
62. Bernstein DP, Fink L. *Childhood Trauma Questionnaire: A retrospective self-report manual* San Antonio, TX: The Psychological Corporation; 1998.
63. Levenstein S, Prantera C, Varvo V, Scribano ML, Berto E, Luzi C, Andreoli A. Development of the Perceived Stress Questionnaire: a new tool for psychosomatic research. *Journal of psychosomatic research*. 1993;37:19-32.

64. Lehman KA, Burns MN, Gagen EC, Mohr DC. Development of the Brief Inventory of Perceived Stress. *Journal of Clinical Psychology*. 2012;68:631-44.
65. Wennig R. Potential problems with the interpretation of hair analysis results. *Forensic Sci Int*. 2000;107:5-12.
66. Stalder T, Steudte S, Miller R, Skoluda N, Dettenborn L, Kirschbaum C. Intraindividual stability of hair cortisol concentrations. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37:602-10.
67. Richardson S, Shaffer JA, Falzon L, Krupka D, Davidson KW, Edmondson D. Meta-analysis of perceived stress and its association with incident coronary heart disease. *The American journal of cardiology*. 2012;110:1711-6.
68. Stalder T, Kirschbaum C. Analysis of cortisol in hair--state of the art and future directions. *Brain Behav Immun*. 2012;26:1019-29.
69. Dettenborn L, Tietze A, Kirschbaum C, Stalder T. The assessment of cortisol in human hair: associations with sociodemographic variables and potential confounders. *Stress*. 2012;15:578-88.
70. Preacher KJ, Hayes AF. SPSS and SAS procedures for estimating indirect effects in simple mediation models. *Behavior research methods, instruments, & computers : a journal of the Psychonomic Society, Inc*. 2004;36:717-31.
71. White LO, Ising M, von Klitzing K, Sierau S, Michel A, Klein AM, Andreas A, Keil J, Quintero L, Muller-Myhsok B, Uhr M, Gausche R, Manly JT, Crowley MJ, Kirschbaum C, Stalder T. Reduced hair cortisol after maltreatment mediates externalizing symptoms in middle childhood and adolescence. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. 2017.

72. Bosch NM, Riese H, Reijneveld SA, Bakker MP, Verhulst FC, Ormel J, Oldehinkel AJ. Timing matters: Long term effects of adversities from prenatal period up to adolescence on adolescents' cortisol stress response. The TRAILS study. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37:1439-47.
73. Wells S, Tremblay PF, Flynn A, Russell E, Kennedy J, Rehm J, Van Uum S, Koren G, Graham K. Associations of hair cortisol concentration with self-reported measures of stress and mental health-related factors in a pooled database of diverse community samples. *Stress (Amsterdam, Netherlands)*. 2014;17:334-42.
74. O'Donnell K, Badrick E, Kumari M, Steptoe A. Psychological coping styles and cortisol over the day in healthy older adults. *Psychoneuroendocrinology*. 2008;33:601-11.
75. Lederbogen F, Kuhner C, Kirschbaum C, Meisinger C, Lammich J, Holle R, Krumm B, von Lengerke T, Wichmann HE, Deuschle M, Ladwig KH. Salivary cortisol in a middle-aged community sample: results from 990 men and women of the KORA-F3 Augsburg study. *European journal of endocrinology*. 2010;163:443-51.
76. Martocchia A, Stefanelli M, Falaschi GM, Toussan L, Ferri C, Falaschi P. Recent advances in the role of cortisol and metabolic syndrome in age-related degenerative diseases. *Aging clinical and experimental research*. 2016;28:17-23.
77. Fantidis P, Eladio S, Ibrahim T, Tomas P, Antonio CJ, Ramon GJ. Is there a Role for Cortisol in the Accumulation of Lipids in the Intima a Crucial Step of Atherogenesis? *Current vascular pharmacology*. 2015;13:587-93.
78. Manenschiijn L, Schaap L, van Schoor NM, van der Pas S, Peeters GM, Lips P, Koper JW, van Rossum EF. High long-term cortisol levels, measured in scalp hair, are associated with a history of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:2078-83.

79. Stalder T, Kirschbaum C, Alexander N, Bornstein SR, Gao W, Miller R, Stark S, Bosch JA, Fischer JE. Cortisol in hair and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:2573-80.
80. Sauve B, Koren G, Walsh G, Tokmakejian S, Van Uum SH. Measurement of cortisol in human hair as a biomarker of systemic exposure. *Clinical and investigative medicine Medecine clinique et experimentale.* 2007;30:E183-91.
81. Hardt J, Rutter M. Validity of adult retrospective reports of adverse childhood experiences: review of the evidence. *J Child Psychol Psychiatry.* 2004;45:260-73.
82. Wiernik E, Lemogne C, Thomas F, Perier MC, Guibout C, Nabi H, Laurent S, Pannier B, Boutouyrie P, Jouven X, Empana JP. Perceived stress, common carotid intima media thickness and occupational status: The Paris Prospective Study III. *International journal of cardiology.* 2016;221:1025-30.
83. Ortega-Montiel J, Posadas-Romero C, Ocampo-Arcos W, Medina-Urrutia A, Cardoso-Saldana G, Jorge-Galarza E, Posadas-Sanchez R. Self-perceived stress is associated with adiposity and atherosclerosis. The GEA Study. *BMC public health.* 2015;15:780.
84. Anda RF, Williamson DF, Escobedo LG, Remington PL, Mast EE, Madans JH. Self-perceived stress and the risk of peptic ulcer disease. A longitudinal study of US adults. *Archives of internal medicine.* 1992;152:829-33.
85. Novak M, Bjorck L, Giang KW, Heden-Stahl C, Wilhelmsen L, Rosengren A. Perceived stress and incidence of Type 2 diabetes: a 35-year follow-up study of middle-aged Swedish men. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association.* 2013;30:e8-16.

86. Prior A, Fenger-Gron M, Larsen KK, Larsen FB, Robinson KM, Nielsen MG, Christensen KS, Mercer SW, Vestergaard M. The Association Between Perceived Stress and Mortality Among People With Multimorbidity: A Prospective Population-Based Cohort Study. *American journal of epidemiology*. 2016;184:199-210.
87. Gulliksson M, Burell G, Vessby B, Lundin L, Toss H, Svardsudd K. Randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy vs standard treatment to prevent recurrent cardiovascular events in patients with coronary heart disease: Secondary Prevention in Uppsala Primary Health Care project (SUPRIM). *Archives of internal medicine*. 2011;171:134-40.

Table/Figure Legends

Table 1. Participant characteristics

Table 2. Univariate correlations between childhood trauma, hair cortisol concentrations and perceived stress

Table 3. Hierarchical regression analysis details for hair cortisol concentrations

Table 4. Hierarchical regression analysis details for perceived stress

Table 5. Hierarchical regression analysis details for perceived stress with childhood trauma subscales

Figure 1. Association of Sexual Abuse with Perceived Stress differs by Age

The association of sexual abuse with perceived stress differs as a function of age. The Age by Sexual abuse interaction was significant. More sexual abuse was associated with significantly greater levels of perceived stress among younger ($b=28.70$, $p<0.001$) compared to intermediate ($b=20.21$, $p<0.001$) and older ($b=11.73$, $p=0.022$) individuals.

Table 1. Participant characteristics (mean \pm SD)

	CAD (n=629)	Non-CVD (n=495)	Full sample (n=1124)
<i>Demographic variables</i>			
Age (years) ^b	66.02 (6.33)	64.22 (7.43)	65.23 (6.89)
Men, n (%) ^b	495 (78.70)	212 (42.83)	707 (62.90)
Years of schooling ^b	13.88 (3.76)	14.86 (3.54)	14.31 (3.68)
Married/living with someone, n (%)	448 (71.22)	374 (75.56)	822 (73.13)
Currently employed, n (%) ^a	144 (22.89)	157 (31.72)	301 (26.78)
Annual family income, n (%) ^b			
\leq \$29,999	94 (14.94)	31 (6.26)	125 (11.12)
\$30,000-59,99	280 (44.52)	222 (44.85)	502 (44.66)
\geq \$60,000	255 (40.54)	242 (48.89)	497 (44.22)
<i>Behavioral/medical variables</i>			
Smoker, n (%) ^b	85 (13.51)	27 (5.45)	112 (9.96)
Body mass index (kg/m ²) ^b	29.79 (5.29)	28.75 (5.19)	29.33 (5.27)
Hours of exercise/Week ^a	2.85 (3.37)	3.36 (3.40)	3.08 (3.39)
Glasses of alcohol/Week	6.27 (8.04)	5.55 (6.40)	5.95 (7.37)
Medications			
Psychotropic medications	71 (11.29)	59 (11.92)	130 (11.57)
Stimulant and suppressant adrenal agents	45 (7.15)	22 (4.44)	67 (5.96)
Hormone therapy ^b	29 (4.61)	55 (11.11)	84 (7.47)
α and β -adrenergic medications ^b	422 (67.09)	61 (12.32)	483 (42.97)
Other prescription drugs ^b	620 (98.57)	402 (81.21)	1022 (90.93)
Hair cortisol concentrations (pg/mg)^b	14.92 (29.64) (n=262)	9.47 (23.93) (n=336)	11.857 (26.67) (n=598)
<i>Psychological variables</i>			
Perceived stress past two years	55.16 (13.56)	56.17 (14.47)	55.60 (13.98)
Childhood trauma	36.51 (12.63)	35.86 (12.29)	36.23 (12.48)
Emotional abuse	6.89 (3.37)	7.17 (3.64)	7.01 (3.49)
Physical abuse ^a	6.25 (2.86)	5.91 (2.40)	6.10 (2.67)
Sexual abuse	5.97 (2.49)	5.91 (2.57)	5.94 (2.52)
Emotional neglect	10.11 (4.61)	10.01 (4.71)	10.06 (4.65)
Physical neglect ^a	7.29 (3.03)	6.87 (2.68)	7.11 (2.89)

Notes: SD: Standard deviation; ^a $p < 0.05$; ^b $p < 0.001$; Non-CVD: individuals with non-cardiovascular illness; CAD: individuals with coronary artery disease

Table 2. Univariate correlations between childhood trauma, hair cortisol concentrations and perceived stress

	Hair cortisol (n=598)	Perceived stress (n=1124)
Childhood trauma	-0.009	0.308 ^b
Emotional abuse	0.025	0.288 ^b
Physical abuse ^a	0.025	0.162 ^b
Sexual abuse ^a	0.008	0.161 ^b
Emotional neglect	0.001	0.288 ^b
Physical neglect	0.004	0.179 ^b

Notes: ^aSpearman correlations; ^b p< 0.01

Table 3. Hierarchical regression analysis details for hair cortisol concentrations

Block 1	β	t	p	Semi-partial r
Sex	-0.109	-2.433	0.150	-0.100
Age	0.034	0.827	0.409	0.034
Health Status	-0.122	-2.375	0.018	-0.098
Smoking Status	-0.011	-0.278	0.781	-0.011
Glasses of alcohol/week	-0.008	-0.185	0.853	-0.008
Body mass index	0.155	3.785	<0.001	0.154
Psychotropic medications	0.038	0.952	0.341	0.039
Stimulant and suppressant adrenal agents	0.042	1.037	0.300	0.043
Hormonal therapy	0.028	0.697	0.486	0.029
α and β -adrenergic medications	0.055	1.106	0.269	0.046
Other prescription drugs	-0.031	-0.721	0.471	-0.030
F (11,586) = 4.663, $p < 0.001$, $R^2 = 0.08$, $R^2_{adj} = 0.063$				
Block 2	β	t	p	Semi-partial r
Childhood trauma	-0.012	-0.299	0.765	-0.012
F (12, 585) = 4.275, $p < 0.001$, $R^2 = 0.081$, $R^2_{adj} = 0.062$, $R^2_{add} = 0.0001$				

Notes: Health status refers to individual with or without coronary artery disease.

Table 4. Hierarchical regression analysis details for perceived stress

Block 1	B	t	p	Semi-partial r
Sex	0.157	4.876	<0.001	0.145
Age	-0.140	-4.290	<0.001	-0.128
Health Status	-0.041	-1.146	0.252	-0.034
Smoking Status	0.026	0.913	0.361	0.027
Body mass index	0.003	0.088	0.930	0.003
Marital status	-0.053	-1.881	0.060	-0.056
Glasses of alcohol/week	-0.034	-1.186	0.236	-0.036
Employment status	0.103	3.185	0.001	0.095
Years of schooling	0.006	0.208	0.835	0.006
Exercise	-0.123	-4.249	<0.001	-0.127
Psychotropic medications	0.205	7.271	<0.001	0.213
Stimulant and suppressant adrenal agents	-0.002	-0.084	0.933	-0.003
Hormonal therapy	0.028	0.997	0.319	0.030
α and β -adrenergic medications	0.012	0.360	0.719	0.011
Other prescription drugs	-0.015	-0.490	0.624	-0.015
F (15, 1108) = 13.872, $p < 0.001$, $R^2 = 0.158$, $R^2_{adj} = 0.147$				
Block 2	B	T	p	Semi-partial r
Childhood trauma	0.263	9.646	<0.001	0.278
F (16, 1107) = 19.900, $p < 0.001$, $R^2 = 0.223$, $R^2_{adj} = 0.212$, $R^2_{add} = 0.065$				

Notes: Health status refers to individual with or without coronary artery disease.

Table 5. Hierarchical regression analysis details for perceived stress with childhood trauma subscales

Block 1	β	T	<i>p</i>	Semi-partial <i>r</i>
Sex	0.157	4.876	<0.001	0.145
Age	-0.140	-4.290	<0.001	-0.128
Health Status	-0.041	-1.146	0.252	-0.034
Smoking Status	0.026	0.913	0.361	0.027
Body mass index	0.003	0.088	0.930	0.003
Marital status	-0.053	-1.881	0.060	-0.056
Glasses of alcohol/week	-0.034	-1.186	0.236	-0.036
Employment status	0.103	3.185	0.001	0.095
Years of schooling	0.006	0.208	0.835	0.006
Exercise	-0.123	-4.249	<0.001	-0.127
Psychotropic medications	0.205	7.271	<0.001	0.213
Stimulant and suppressant adrenal agents	-0.002	-0.084	0.933	-0.003
Hormonal therapy	0.028	0.997	0.319	0.030
α and β -adrenergic medications	0.012	0.360	0.719	0.011
Other prescription drugs	-0.015	-0.490	0.624	-0.015
F (15, 1108) = 13.872, $p < 0.001$, $R^2 = 0.158$, $R^2_{adj} = 0.147$				
Block 2	B	t	<i>p</i>	Semi-partial <i>r</i>
Emotional abuse	0.219	7.890	<0.001	0.231
F (16, 1107) = 17.615, $p < 0.001$, $R^2 = 0.203$, $R^2_{adj} = 0.191$, $R^2_{add} = 0.045$				
Block 2	β	t	<i>p</i>	Semi-partial <i>r</i>
Emotional neglect	0.251	9.225	<0.001	0.267
F (16, 1107) = 19.311, $p < 0.001$, $R^2 = 0.218$, $R^2_{adj} = 0.207$, $R^2_{add} = 0.060$				
Block 2	β	t	<i>p</i>	Semi-partial <i>r</i>
Physical abuse	0.150	5.385	<0.001	0.160
F (16, 1107) = 15.146, $p < 0.001$, $R^2 = 0.180$, $R^2_{adj} = 0.168$, $R^2_{add} = 0.021$				
Block 2	β	t	<i>p</i>	Semi-partial <i>r</i>
Physical neglect	0.172	6.226	<0.001	0.184
F (16, 1107) = 15.871, $p < 0.001$, $R^2 = 0.187$, $R^2_{adj} = 0.175$, $R^2_{add} = 0.028$				
Block 2	β	t	<i>p</i>	Semi-partial <i>r</i>
Sexual abuse	0.159	5.755	<0.001	0.170
F (16, 1107) = 15.452, $p < 0.001$, $R^2 = 0.183$, $R^2_{adj} = 0.171$, $R^2_{add} = 0.024$				
Block 3	β	t	<i>p</i>	Semi-partial <i>r</i>
Age*Sexual abuse	-0.067	-2.417	0.016	-0.072
F (17, 1106) = 14.950, $p < 0.001$, $R^2 = 0.187$, $R^2_{adj} = 0.174$, $R^2_{add} = 0.004$				

Notes: Health status refers to individual with or without coronary artery disease.

Figure 1: Association of Sexual Abuse with Perceived Stress differs by Age

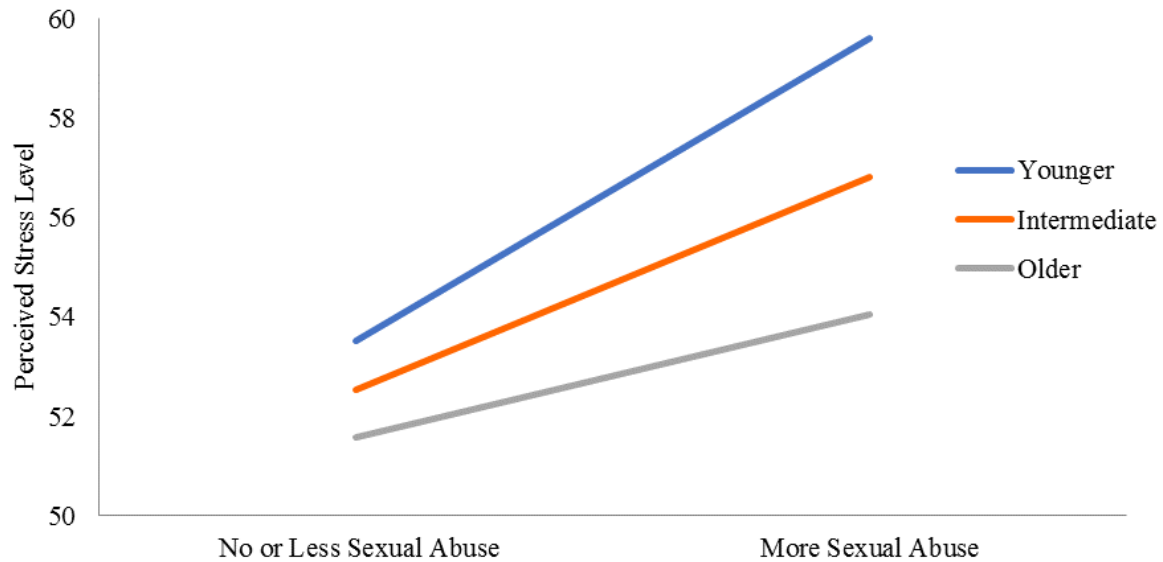


Figure 1: The association of sexual abuse with perceived stress differs as a function of age. The Age by Sexual abuse interaction was significant. More sexual abuse was associated with significantly greater levels of perceived stress among younger ($b=28.70$, $p<0.001$) compared to intermediate ($b=20.21$, $p<0.001$) and older ($b=11.73$, $p=0.022$) individuals.

List of Supplemental Digital Content

Supplemental Digital Content 1: Text that describes the post-hoc analyses in hair cortisol concentrations. doc

Childhood Trauma, Perceived Stress, and Hair Cortisol in Adults with and without Cardiovascular Disease

Supplemental Digital Content 1

Post-hoc analyses

Differences between participants from whom we were able to obtain hair samples (n=598) and the ones no hair samples could be obtained (n=526) were explored. Hair samples were obtained more from women than men (80.6% vs. 37.1%; $\chi^2(1)=199.510$, $p<0.001$) and from individuals without CVD (67.9% vs. 41.7%; $\chi^2(1)=76.521$, $p<0.001$). Moreover, participants from whom we obtained hair samples were significantly younger (64.85 ± 6.829 vs. 65.66 ± 6.942 ; $F(1, 1123)=3.858$, $p=0.05$), had lower BMI (29.0 ± 5.55 vs. 29.7 ± 4.90 ; $F(1,1123)=7.280$, $p<0.001$), and consumed less alcohol (4.90 ± 6.407 vs. 7.15 ± 8.178 ; $F(1,1123)=26.716$, $p=0.007$). Participants from whom we obtained hair samples differed on medication intake, they were prescribed more hormone therapy (9.9% vs. 4.8%; $\chi^2(1)=10.582$, $p<0.001$), less α and β -adrenergic medications (33.9% vs. 53.2%; $\chi^2(1)=42.472$, $p<0.001$) and other prescription drugs (87.8% vs. 94.5%; $\chi^2(1)=15.198$, $p<0.001$). They also differed on psychological variables, reporting greater levels of perceived stress (56.90 ± 13.935 vs. 54.13 ± 13.896 ; $F(1,1123)=11.088$, $p<0.001$) and emotional abuse (7.20 ± 3.696 vs. 6.80 ± 3.227 ; $F(1,1123)=3.857$, $p=0.05$), but less physical neglect (6.92 ± 2.800 vs. 7.32 ± 2.973 ; $F(1,1123)=5.775$, $p=0.016$).

Discussion générale

Cette étude avait comme objectif d'étudier les associations entre les expériences de trauma vécues lors de l'enfance et la régulation du stress chez des adultes présentant une MAC ou au moins une autre maladie non-cardiovasculaire. La régulation du stress était évaluée par le niveau de stress perçu lors des deux dernières années ainsi que par les concentrations de cortisol mesurées dans les cheveux lors des trois derniers mois. L'influence du sexe, de l'âge ainsi que du statut coronarien des participants sur ces associations a aussi été étudiée. Nous nous attendions à ce que le trauma vécu lors de l'enfance soit associé à de plus hauts niveaux de stress perçu. Pour ce qui est de l'association du trauma avec les niveaux de cortisol mesurés dans les cheveux, il nous était difficile de prédire la direction des résultats vu que les conclusions des précédentes études divergeaient considérablement.

Les hypothèses ont partiellement été corroborées. Plus spécifiquement, les résultats ont indiqué que les individus ayant vécu d'avantage d'abus ou de négligence lors de l'enfance ont rapporté des niveaux de stress depuis deux ans significativement plus élevés comparés aux personnes n'ayant pas vécu de telles expériences lors de l'enfance. Contrairement à ces résultats, aucune association entre les expériences traumatisantes vécues lors de l'enfance et les niveaux de cortisol accumulés dans les cheveux depuis les trois derniers mois n'a été notée. De plus, aucun effet modérateur de l'âge, du sexe ou du statut coronarien n'a été relevé quant à l'association entre et le trauma (toutes causes confondues) lors de l'enfance et nos mesures de stress. Un effet modérateur de l'âge a cependant été noté entre l'abus sexuel et les niveaux de stress perçu.

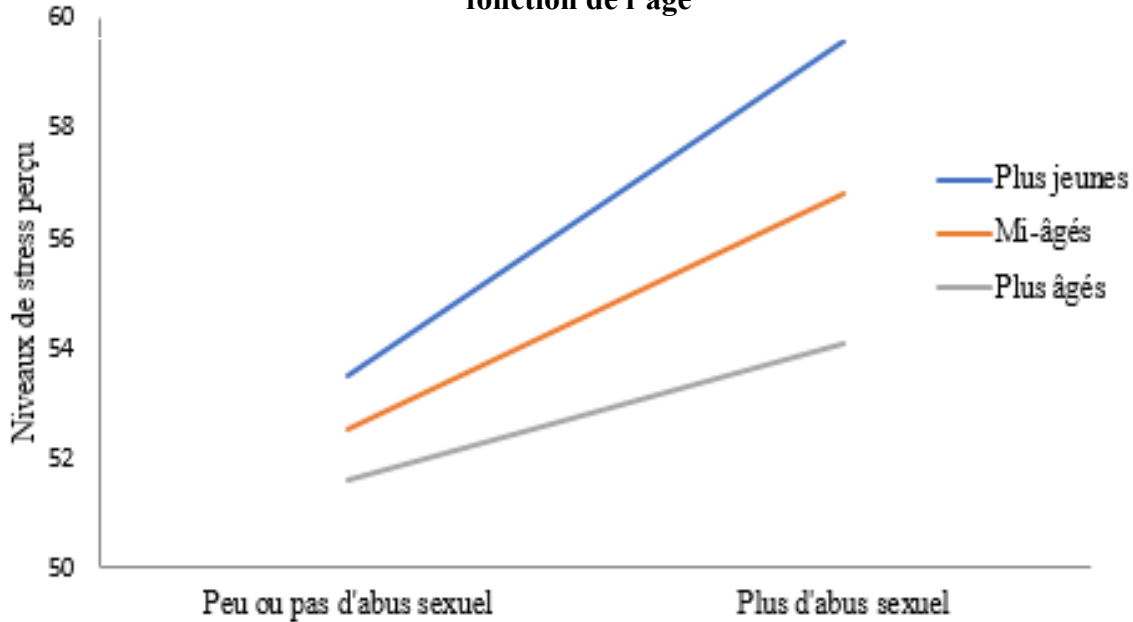
Tel que mentionné, les participants ayant vécu davantage de traumatismes lors de l'enfance ont rapporté de plus hauts niveaux de stress perçu lors des deux dernières années. Cette variable a d'ailleurs prédit 6,5 % de la variance des niveaux de stress perçu, et ce, au-delà de ce qui avait déjà été expliqué par de nombreuses covariables, incluant le sexe, l'âge et le statut coronarien des participants. Les résultats de notre étude suivent ceux de plusieurs autres recherches effectuées par le passé (Han et al., 2015; Hyman et al., 2007; Mc Elroy & Hevey, 2014; Pierrehumbert et al., 2009). Toutefois, la plupart des études précédentes ne présentaient que des échantillons de petite taille. De plus, ces dernières étaient bien différentes les unes des autres avec des échantillons allant d'individus suivant un programme de sevrage à la cocaïne (Hyman et al., 2007) à un groupe de femmes atteint de cancer du sein et suivant un traitement de radiothérapie (Han et al., 2015). De plus, la méthode de mesure des niveaux de stress perçu variait d'une étude à l'autre. Certaines ont utilisé des questionnaires évaluant le stress perçu lors du dernier mois (Han et al., 2015; Hyman et al., 2007), une autre lors de la dernière année (Mc Elroy & Hevey, 2014), tandis qu'une autre a utilisé une échelle visuelle pour mesurer le stress perçu en réaction à un stressor psychosocial en laboratoire (Pierrehumbert et al., 2009). Somme tout, la présence de résultats similaires malgré ces différences méthodologiques importantes suggère de façon plutôt convaincante l'impact d'expériences traumatiques sur la perception du stress qui perdurent jusqu'à des décennies plus tard.

Les types de trauma diffèrent grandement les uns des autres. Il importe donc de porter un intérêt particulier à leur impact distinctif. Cependant, contrairement à notre étude, les chercheurs des précédentes études se sont peu intéressés à l'impact des différentes catégories de trauma vécu lors de l'enfance. Il est donc impossible de conclure si une certaine forme est plus néfaste qu'une autre. Par exemple, l'étude de Han et al. (2015) ne s'est intéressée qu'au

score global du CTQ, et pour sa part Pierrehumbert et al. (2009) ne s'est intéressé qu'à l'abus sexuel mesuré par le CTQ. L'étude de Mc Elroy et Hevey (2014) en est une exception. Ils ont observé que les différentes formes de trauma vécues lors de l'enfance étaient toutes indépendamment et positivement corrélées avec le nombre d'événements stressants vécus lors de la dernière année, sauf pour ce qui est de l'abus physique. En comparaison, notre étude a rapporté que chacune des formes d'abus et de négligence étaient associées avec de plus hauts niveaux de stress perçu. Plus précisément, la présence d'abus émotionnel, sexuel et physique a prédit respectivement 4,5%, 2,4% et 2,1%, et la négligence émotionnelle et physique a prédit respectivement 6,0% et 2,8% de la variance des niveaux de stress perçu.

Contrairement à la présente investigation, aucune autre étude ne s'est intéressée à l'influence des caractéristiques individuelles, tel l'âge, le sexe, et le statut de santé des individus sur les relations observées. Bien qu'aucun de ces facteurs n'a influencé l'association entre les expériences traumatisantes lors de l'enfance (toutes causes confondues) et les niveaux de stress perçu, l'âge des participants était un important modérateur de l'association entre l'abus sexuel et les niveaux du stress. Spécifiquement, les personnes plus jeunes de notre échantillon (soit de 35 à 58 ans) rapportaient d'autant plus de stress en lien avec l'expérience d'abus sexuel lors de l'enfance comparativement aux individus plus âgés, bien qu'important aussi chez ces derniers (voir figure 1 de l'article).

Figure 1 : Association entre l'abus sexuel et les niveaux de stress perçu en fonction de l'âge



Ceci est cohérent avec la littérature qui suggère qu'en vieillissant les individus ont moins tendance à interpréter les événements comme stressants (Cohen & Janicki-Deverts, 2012). Leur attention est davantage dirigée vers les aspects positifs de la vie, et moins vers les émotions négatives (Carstensen, Pasupathi, Mayr, & Nesselroade, 2000; Lockenhoff, Costa, & Lane, 2008). De plus, avec les temps, les individus ont pu développer des méthodes de gestion de stress plus efficaces, les aidant ainsi à mieux réagir face à différentes situations adverses actuelles ou découlant du passé (Cohen & Janicki-Deverts, 2012). Il se peut donc que l'association plus faible entre l'abus sexuel et le stress auto-rapporté observée chez les individus plus âgés soit le résultat d'une meilleure gestion du stress. D'autre part, la période de l'âge adulte entre 30 et 59 ans (connue comme «mid-life») est une période qui regorge de changements et d'événements marquants nécessitant plusieurs adaptations, dont, entre autres, au niveau des sphères professionnelle, sociale, familiale, et physique. Ces nombreux changements sont souvent accompagnés d'une augmentation du nombre de stressseurs

quotidiens (Almeida & Horn, 2004). En comparaison à des individus plus âgés, les adultes dans la trentaine ou la quarantaine perçoivent les situations stressantes similaires comme plus néfastes et ayant un impact plus sévère sur leur routine. Ceci dit, l'âge n'a pas eu d'impact sur l'association entre les autres types d'expériences traumatisantes lors de l'enfance et notre mesure de stress perçu. Ceci pourrait représenter un effet particulier de l'âge sur l'association entre l'abus sexuel et les niveaux de stress perçu, ou encore, un résultat faussement positif vu le grand nombre de tests statistiques effectués. Une reproduction de ces résultats s'avère donc nécessaire pour mettre à l'épreuve ces conclusions.

En contraste avec le stress perçu, les expériences de trauma vécues lors de l'enfance n'étaient pas associées à l'accumulation de cortisol dans les cheveux. Nos résultats rejoignent ceux obtenus par Steudte et al. (2013) chez un groupe de 78 adultes, constitué à plus de 90 % de femmes en santé ou présentant un historique de trauma, incluant des expériences traumatisantes à l'enfance. À l'inverse, deux autres études (Hinkelmann et al., 2013; Schalinski et al., 2015) ont noté une association entre le trauma vécu lors de l'enfance et les niveaux de cortisol dans les cheveux. Hinkelmann et al. (2013) ont noté, chez un groupe de 84 hommes et femmes en santé ou atteint de dépression, que le trauma vécu lors de l'enfance était associé avec de plus faibles niveaux de cortisol dans les cheveux, ainsi que dans la salive. Pour sa part, Schalinski et al. (2015) ont obtenu des résultats suivant une direction totalement opposée, soit avec de plus hauts niveaux de cortisol mesurés dans les cheveux chez un groupe uniquement composé de 55 femmes. Une étude récente a été effectuée chez un groupe d'enfants et d'adolescents (n=537, âgés de 3 à 16 ans) recruté via des centres de protection de la jeunesse, des services psychiatriques et de la communauté (White et al., 2017). La

maltraitance était associée avec de plus faibles concentrations de cortisol dans les cheveux, et ce, spécialement chez les enfants âgés entre 9 et 16 ans lorsque les expériences traumatisantes avaient eu lieu lors de la petite enfance ou à l'adolescence. Même si les conclusions de l'étude de White et al. (2017) divergent des nôtres, il importe de prendre en considération certains aspects de cette étude qui sauraient expliquer ces différences. L'échantillon étudié est certes plus traumatisé que le nôtre vu les lieux et conditions de recrutement utilisés. D'ailleurs, la moitié des enfants ayant vécu des traumas présentaient des difficultés psychologiques tandis que moins du quart des enfants non-traumatisés en présentaient. Les différences notées au niveau des concentrations de cortisol pourraient être davantage liées à la présence de ces symptômes qu'à un historique de trauma. L'évaluation de trauma diffère aussi de celle utilisée dans notre étude, soit via une entrevue détaillée ainsi que l'inspection des dossiers des enfants obtenus auprès des centres de protection de la jeunesse. Il faut aussi considérer le moment de l'évaluation : nous avons évalué le trauma des décennies après qu'il ait eu lieu. Il est probable que notre évaluation ait été soumise à des biais de mémoire menant à une sous-représentation réelle du trauma dans notre échantillon en comparaison à lorsqu'il est évalué de façon rapprochée dans le temps ou encore lorsqu'il a toujours lieu. Cela aurait pu se refléter par des perturbations endocrines plus importantes chez ces enfants qu'auprès de notre échantillon d'adultes. Ceci dit, il est aussi possible que ces perturbations endocrines observées chez les jeunes ne perdurent pas à l'âge adulte, du moins pas jusqu'à l'âge avancé. En effet, le cerveau se développe considérablement tout au long de l'enfance, et même au début de l'âge adulte, résultant en des changements marqués au niveau de la sécrétion cortisolaire (Kiess et al., 1995; Trickett, Noll, Susman, Shenk, & Putnam, 2010). De plus, il est possible que tout au long de

leur enfance, certains enfants et adolescents développent des stratégies de gestion de stress efficaces limitant l'impact du trauma sur l'axe HPS.

De surcroît, plusieurs différences méthodologiques entre les études effectuées auprès d'adultes pourraient partiellement expliquer les conclusions diverses. Les caractéristiques des échantillons diffèrent considérablement, quant au niveau de l'ethnicité, de l'âge, du sexe et de la prise de médicaments. Pour ce qui est de l'ethnicité, notre étude ainsi que celles de Hinkelmann et al. (2013) et Steudte et al. (2013) présentaient une majorité de participants de type caucasien, tandis que l'étude de Schalinski et al. (2015) a inclus majoritairement des réfugiés de l'Afrique et du Moyen et Extrême-Orient. L'association positive notée dans l'étude de Schalinski et al. (2015) pourrait être liée aux bagages ethniques des participants. De plus, la prise de médicaments pourrait avoir influencé les résultats obtenus (Stalder & Kirschbaum, 2012). L'usage de médicaments psychotropes diffère d'un échantillon à l'autre; 11,6 % pour les participants de notre étude, 14 % (Schalinski et al., 2015) et 23,8 % (Hinkelmann et al., 2013), alors que l'étude de Steudte et al. (2013) ne rapporte aucun usage de psychotropes dans les 6 derniers mois. La proportion de femmes varie aussi considérablement d'un échantillon à l'autre, soit 37,1 % pour notre étude, 63,1% pour Hinkelmann et al. (2013), 92,3 % pour Steudte et al. (2013) et l'étude de Schalinski et al. (2015) ne s'est intéressée qu'à un échantillon composé de femmes. Également, les quatre études présentent des échantillons qui diffèrent au niveau de l'âge moyen allant de 35 ans (Schalinski et al., 2015), à 39 ans (Steudte et al., 2013), à 42 ans (Hinkelmann et al., 2013), et à 65 ans pour ce qui est de notre étude. Il a été noté lors d'une récente méta-analyse de 66 études que l'âge et le sexe affectent de façon importante les niveaux de cortisol mesurés dans les cheveux (Stalder et al., 2017). En fait, les niveaux de cortisol augmenteraient avec l'âge et

les hommes présentaient généralement des niveaux 20 % supérieurs à ceux des femmes. Cependant, nos résultats ont suggéré que le sexe et l'âge des participants n'avaient pas d'impact sur l'association entre le trauma lors de l'enfance et les concentrations de cortisol mesurées dans les cheveux. Il importe aussi de se questionner sur les implications de nos propres résultats. Il est possible que des expériences traumatisantes vécues dans l'enfance n'aient pas d'impact sur le fonctionnement à long-terme de l'axe HPS. D'autre part, il est aussi possible que nos résultats reflètent les caractéristiques de notre échantillon, soit un échantillon majoritairement âgé de plus de 60 ans (81,1 %) et présentant une ou plusieurs maladies physiques (94,5 %). En effet, la présence de différentes maladies physiques a été précédemment associée avec une augmentation de niveaux de cortisol (Wester, Lamberts, & van Rossum, 2014). Il est possible qu'à un âge avancé certains facteurs proximaux, dont la présence de maladies, présentent une association plus forte avec l'activité de cortisol que des facteurs distaux, tels que les expériences traumatiques lors de l'enfance. Il est aussi possible que les individus ayant vécu du trauma lors de l'enfance et qui sont toujours en vie à cet âge sont ceux qui ont été le moins affectés par ces expériences traumatiques ou qui ont été plus aptes à les gérer. Cela aurait pu altérer les niveaux de cortisol mesurés, limitant ainsi un impact probable sur la régulation de l'axe HPS. En effet, les participants étudiés peuvent représenter ceux ayant mieux géré ou survécu ces expériences traumatisantes lors de l'enfance.

Maladie coronarienne et expérience de trauma dans l'enfance

Contrairement à plusieurs études effectuées précédemment (Batten et al., 2004; Dong et al., 2004; Korkeila et al., 2010; Rich-Edwards et al., 2012), les participants présentant un

historique de trauma lors de l'enfance ne souffraient pas davantage de MAC. C'est seulement en s'intéressant à l'impact des différentes catégories de trauma qu'une influence a été notée. Plus précisément, les personnes souffrant de MAC dans la présente étude ont rapporté d'avantage d'abus ou de négligence physique à l'enfance comparativement à ceux ne présentant pas de MCV. Ces résultats corroborent ceux obtenus par Rich-Edwards et al. (2012) qui avaient suivi sur plus de 10 ans une cohorte de 66 798 femmes initialement exemptes de MCV. L'abus physique et sexuel sévères augmentaient de 46 % et 56 % respectivement le risque de développer une MCV. Dong et al. (2004) s'est aussi intéressé à l'impact individuel des formes de trauma, et elles étaient toutes indépendamment associées au développement de MAC. Le fait que nous n'avons pas noté d'association entre le trauma général lors de l'enfance et les MAC peut possiblement être le résultat de différences méthodologiques. Par exemple, notre étude a évalué le trauma lors de l'enfance chez des adultes dont la moyenne d'âge était de 65,2 ans. Les précédentes études décrites ci-haut ont pour leur part évalué le trauma dans l'enfance chez des groupes beaucoup plus jeunes, soit chez des échantillons dont l'âge moyen était de 20 à 56 ans. Comme mentionné précédemment, notre évaluation du trauma chez des personnes majoritairement âgées pourrait mener à des biais de mémoire, limitant ainsi la prévalence de trauma mesuré.

De plus, tous les participants du présent échantillon souffraient d'au minimum un problème de santé physique. Le trauma vécu lors de l'enfance ne serait pas exclusivement associé à l'apparition de MCV, mais pourrait être associé à un risque de développer un plus large spectre de désordres physiques et/ou psychologiques. C'est effectivement ce que la littérature semble démontrer : un historique de trauma lors de l'enfance serait associé avec le développement de divers désordres physiques ou psychologiques (Carr et al., 2013; Goodwin

& Stein, 2004). Goodwin et Stein (2004) ont noté, suite à un sondage national mené aux États-Unis, que l'abus physique était associé avec un risque plus élevé de développer des maladies pulmonaires, des ulcères gastro-intestinaux et de désordres arthritiques, alors que l'abus sexuel augmentait le risque de développer des MCV. La négligence était associée, quant à elle, à un risque plus élevé de souffrir de diabète ou de maladies auto-immunes. Il est donc fort probable qu'un manque d'association entre le trauma vécu à l'enfance et MAC ne reflète que le fait que le groupe appareillé représentait aussi un group à risque.

Différences individuelles dans la régulation et perception du stress

Certaines différences ont été notées entre les hommes et les femmes dans la régulation du stress. Les hommes présentaient des niveaux de cortisol mesurés via les cheveux plus élevés que ceux des femmes, et ces dernières rapportaient davantage de stress perçu lors des deux dernières années. Les différences mesurées concordent avec celles rapportées dans la littérature. En effet, une plus grande sécrétion de cortisol salivaire ou plasmatique en réponse à un stressor psychosocial a été rapportée chez les hommes en comparaison aux femmes (Kudielka & Kirschbaum, 2005). Des résultats similaires ont aussi été notés quant aux niveaux basaux de cortisol salivaire (Lederbogen et al., 2010; O'Donnell, Badrick, Kumari, & Steptoe, 2008) et dans les cheveux (Stalder et al., 2017; Stalder et al., 2012; Wells et al., 2014). Pour ce qui est des niveaux stress perçu, nos résultats rejoignent ceux de trois précédents sondages nationaux administrés aux États-Unis en 1983, 2006 et 2009, soit que les femmes rapportaient davantage de stress perçu que leurs homologues masculins (Cohen & Janicki-Deverts, 2012).

Les participants ont également présenté des différences selon leur statut coronarien. Les participants souffrant d'une MAC ont démontré une plus grande accumulation de cortisol

dans les cheveux comparativement à ceux ne présentant aucune MCV. Ces différences n'étaient pourtant pas accompagnées de niveaux de stress perçu plus élevés. L'augmentation de cortisol chez les coronariens ne dépendrait donc pas de plus grand stress vécu par ces derniers. Ces résultats suggèrent donc un rôle potentiel d'élévation de cortisol dans le développement de MAC. Des concentrations élevées de cortisol ont d'ailleurs été associées chez des adultes en santé avec le développement de facteurs de risque pour les MCV, dont avec l'athérosclérose, l'hypertension, le diabète, l'obésité et la dyslipidémie (Fantidis et al., 2015; Manenschijn et al., 2013; Martocchia et al., 2016; Stalder et al., 2013).

En ce qui concerne la prévalence de trauma vécu lors de l'enfance, nous notons des taux similaires à d'autres études. En effet, 39,1 % des individus de notre échantillon ont vécu un trauma significatif lors de leur enfance. Plus précisément, l'abus physique a été rapporté par 6,9 % des participants; l'abus émotionnel par 8,3 %; l'abus sexuel par 11,7 %; la négligence physique par 16,2 %; et la négligence émotionnelle par 17,1 %. Ces proportions sont conséquentes avec celles rapportées par Rich-Edwards et al. (2012) : 17 % des femmes étudiées dans le cadre de l'étude *Nurses' Health Study II* rapportaient soit de l'abus physique ou sexuel sévère. Selon le *National Comorbidity Survey*, une enquête nationale effectuée aux États-Unis, 10,6 % rapportaient de l'abus physique, 10,4 % de l'abus sexuel et 2,9 % de la négligence lors de l'enfance (Goodwin & Stein, 2004). La prévalence de négligence entre cette dernière étude et la nôtre varie considérablement. Ces différences peuvent venir du fait que les méthodes d'évaluation utilisées diffèrent, ainsi que les seuils pour déterminer la présence ou non d'expériences traumatisantes. D'ailleurs, l'étude de Goodwin et Stein (2004) ne s'est intéressée qu'à la négligence sévère, et ce, qu'à partir d'une unique question répondue par oui ou non. La prévalence de trauma à l'enfance notée par notre étude et par d'autres, ainsi

que les impacts considérablement néfastes sur la santé en découlant (Chapman et al., 2004; Chartier et al., 2007; Danese et al., 2008; V. J. Edwards et al., 2003; Widom et al., 2007) sont non-négligeables. Différentes méthodes de prévention et d'intervention seront d'ailleurs détaillées dans les sections à venir.

Importance des résultats

Notre étude a démontré que les individus ayant vécu des traumatismes lors de l'enfance rapportent davantage de stress. Plus précisément, chez les individus n'ayant pas vécu d'expériences traumatisantes à l'enfance, seulement 15,8% rapportent des niveaux de stress cliniquement élevés, tandis que chez les individus ayant vécu des traumatismes lors de l'enfance, 29,1% atteignent des seuils cliniques. Il est possible que ces individus aient grandi dans un environnement stressant, avec entre autres des sources limitées de soutien social (Ortiz & Sibinga, 2017). Hager et Runtz (2012) ont suggéré qu'un des mécanismes potentiels expliquant la relation entre le traumatisme dans l'enfance et le développement de nombreux problèmes de santé serait l'utilisation de stratégies de gestion de stress inefficaces, plus précisément des stratégies d'adaptation centrées sur l'émotion. Elles ont comme objectif de gérer les réponses émotionnelles induites par une situation stressante, telle que des expériences traumatisantes lors de l'enfance. Des stratégies d'adaptations inefficaces centrées sur l'émotion peuvent inclure le désengagement mental, le déni, l'évitement, etc. Une détresse psychologique pourrait ainsi apparaître contribuant à ce que différentes situations seraient considérées comme plus stressantes et leur gestion plus ardue. De surcroît, de nombreuses études prospectives ont démontré que de hauts niveaux de stress perçu sont associés à un risque plus élevé de morbidité et de mortalité (Felitti et al., 1998). Plus précisément, un haut

niveau de stress perçu a été associé chez des adultes en santé (n=19 766) avec un risque plus élevé de développer de l'hypertension artérielle (Wiernik et al., 2016). Pour leur part, Novak et al. (2013) ont démontré, chez un groupe d'hommes en santé (n=7251) qu'un haut niveau de stress perçu était associé avec un risque plus élevé de diabète. Richardson et al. (2012) ont démontré, dans leur méta-analyse (n=118 696), que le risque de développer des MAC était plus élevé chez des individus rapportant davantage de stress. De plus, Anda et al. (1992) ont démontré que le risque de développer des ulcères augmentait graduellement en fonction d'une augmentation des niveaux de stress rapportés. De surcroît, chez un groupe (n=6207) de personnes âgées de plus de 65 ans suivi sur plusieurs années (6,8 ans), une augmentation des niveaux de stress mesurée lors des différents suivis était associée avec un déclin des fonctions cognitives (Aggarwal et al., 2014).

Il s'avère, à la lumière de nos résultats, que le trauma vécu lors de l'enfance prédit de plus hauts niveaux de stress perçu qui perdurent des décennies plus tard. L'importance d'interventions de gestion du stress prennent alors tout leur sens, afin de réduire l'impact de facteurs psychosociaux dans le développement ou la progression de différentes maladies psychologiques et physiques, dont les MCV. D'autant plus que selon notre étude, l'usage de médication psychotrope ne semble pas réduire les niveaux de stress perçu : le contraire était plutôt observé, soit un niveau significativement plus élevé des niveaux de stress perçu chez les personnes prenant ces médicaments (voir tableau 4 de l'article).

Tableau 4 : Détails des régressions hiérarchiques pour les niveaux de stress perçu

Bloc 1	β	t	p	r semi-partielle
Sexe	0.157	4.876	<0.001	0.145
Âge	-0.140	-4.290	<0.001	-0.128
Statut coronarien	-0.041	-1.146	0.252	-0.034
Consomme du tabac	0.026	0.913	0.361	0.027
Indice de masse corporelle	0.003	0.088	0.930	0.003

État civil	-0.053	-1.881	0.060	-0.056
Verres d'alcool/semaine	-0.034	-1.186	0.236	-0.036
Statut d'emploi	0.103	3.185	0.001	0.095
Années d'éducation	0.006	0.208	0.835	0.006
Exercice	-0.123	-4.249	<0.001	-0.127
Médicaments psychotropes	0.205	7.271	<0.001	0.213
Agents stimulant ou supprimant les surrénales	-0.002	-0.084	0.933	-0.003
Traitement hormonal	0.028	0.997	0.319	0.030
Médicaments α et β -adrénergiques	0.012	0.360	0.719	0.011
Autres médicaments d'ordonnance	-0.015	-0.490	0.624	-0.015
F (15, 1108) = 13.872, $p < 0.001$, $R^2 = 0.158$, $R^2_{adj} = 0.147$				
Bloc 2	β	t	P	r semi-partielle
Trauma dans l'enfance	0.263	9.646	<0.001	0.278
F (16, 1107) = 19.900, $p < 0.001$, $R^2 = 0.223$, $R^2_{adj} = 0.212$, $R^2_{add} = 0.065$				

Note : Le statut coronarien fait référence à la présence ou non de maladies coronariennes chez les participants.

Des études précédentes ayant utilisé des techniques de gestion du stress ont prouvé leur efficacité, même chez des personnes déjà en âge avancé et atteintes de problèmes de santé (Dusseldorp, van Elderen, Maes, Meulman, & Kraaij, 1999; Molton et al., 2008; Timmerman, Emmelkamp, & Sanderman, 1998). L'étude de Gulliksson et al. (2011) en est un exemple. Un groupe d'hommes et de femmes (n=362) ayant été hospitalisé dans la dernière année suite à des problèmes cardiaques ont reçu une intervention en gestion de stress ainsi qu'un suivi traditionnel. Le groupe contrôle n'avait reçu que les soins traditionnels de suivi, dont des recommandations d'améliorer les facteurs de risque comportementaux (p. ex. le tabagisme, l'alimentation malsaine, la sédentarité, obésité, etc.) L'intervention était constituée de 20 rencontres de 2 heures effectuées en petit groupe étalées sur une année. Les sessions comprenaient une période de relaxation, un suivi sur la session précédente et ses exercices, l'introduction d'une nouvelle thématique et une préparation de nouveaux exercices à compléter à la maison. Une attention particulière était entre autres mise sur différentes méthodes de gestion de stress efficaces, la réduction de stressors au quotidien, la

restructuration cognitive, etc. Le groupe ayant reçu l'intervention en gestion de stress avait 41 % moins de chance de revivre un événement cardiaque et le taux de mortalité toutes causes confondues était 28 % moins élevé en comparaison à ceux n'ayant reçu que les soins traditionnels. Outre les approches visant la gestion du stress, d'autres programmes ont démontré être efficaces chez une population souffrant de MCV, afin de prévenir de nouveaux événements cardiaques et la mortalité toutes causes confondues, tels que des programmes d'exercices, d'éducation, et d'intégration de bonnes habitudes de vie (Dusseldorp et al., 1999).

Limites de la présente étude

La présente étude n'est pas à l'abri de quelques limites relatives aux caractéristiques des participants ou des diverses mesures effectuées. Notamment, en ce qui a trait à l'évaluation du cortisol dans les cheveux, aucune évaluation des différentes caractéristiques relatives aux cheveux ou à leur entretien n'a été faite. Ces variables pourraient avoir eu un effet sur l'accumulation du cortisol dans les cheveux des participants. La coloration, les permanentes et le lissage de cheveux pourraient diminuer les concentrations de cortisol dans les cheveux (Manenschijn et al., 2013; Sauve, Koren, Walsh, Tokmakejian, & Van Uum, 2007; Stalder & Kirschbaum, 2012; Stalder et al., 2017), bien qu'une autre étude n'a pas noté ces influences (Dowlati et al., 2010). De plus, le lavage fréquent des cheveux semblerait aussi diminuer les niveaux de cortisol (Dettenborn, Tietze, Kirschbaum, & Stalder, 2012). Néanmoins cela semblerait uniquement affecter les segments plus distaux et non les segments plus rapprochés du crâne (Manenschijn et al., 2013; Stalder & Kirschbaum, 2012). Même si nous n'avons pas dans le cadre de notre étude évalué ces caractéristiques, il semblerait improbable que les différents traitements capillaires et fréquence de lavage soient responsables

d'un impact considérable sur les niveaux de cortisol, et ce, surtout considérant que nous nous sommes intéressés qu'au premier trois centimètres les plus rapprochés du crâne.

De surcroît, il nous était impossible d'obtenir un échantillon de cheveux de la part de tous nos participants. Certains n'avaient pas de cheveux ou pas la longueur requise de 3 centimètres. Il s'est avéré que les participants duquel un échantillon a été prélevé diffèrent de ceux chez qui aucun échantillon n'a été prélevé. Spécifiquement, plus d'échantillons furent prélevés chez des femmes et des participants plus jeunes. La présence de MAC, l'indice de masse corporelle, la consommation d'alcool et l'utilisation de médicaments étaient moindres chez les participants desquels un échantillon fut prélevé. D'autre part, ces participants rapportaient de plus hauts niveaux de stress perçu et d'abus émotionnel, mais moins de négligence physique (voir tableau 5 de l'article). En prenant en considération ces nombreuses différences, il est difficile d'évaluer l'effet potentiel de ces nombreuses variables. Nous pourrions stipuler que l'âge ainsi que le sexe pourraient avoir un plus grand effet. Par exemple, les femmes sont surreprésentées dans le groupe chez qui nous avons obtenu un échantillon, ce qui pourrait abaisser les niveaux mesurés. Cependant, si l'on se concentre sur l'impact de l'âge, son influence suit la direction opposée, soit que les jeunes sont surreprésentés ce qui pourrait alors augmenter les niveaux mesurés. Néanmoins, nos résultats suggèrent que le sexe n'influence pas les associations entre le trauma vécu lors de l'enfance et nos mesures de stress, et que l'âge influence seulement l'association entre l'abus sexuel et les niveaux de stress perçu.

Par ailleurs, il est important de noter que le trauma vécu dans l'enfance et le stress perçu ont été auto-rapportés par le participant. Il nous est donc impossible de savoir si les résultats obtenus à ces questionnaires sont représentatifs de ce que le participant a réellement

vécu. Néanmoins, il était demandé aux participants de répondre le plus honnêtement possible et mentionné que les résultats resteraient strictement confidentiels. De plus, les réponses aux différents questionnaires, particulièrement celui faisant référence à l'historique d'abus et de négligence durant l'enfance ou l'adolescence, peuvent être influencées par des biais de mémoire (Hardt & Rutter, 2004). En effet, les adultes peuvent avoir de la difficulté à se remémorer des événements qui se sont passés plusieurs décennies auparavant. Cela aurait pu contribuer à diminuer la prévalence de trauma et réduire la force de l'association entre le trauma dans l'enfance et des hauts niveaux de stress perçu et de trouver une association entre les niveaux de cortisol mesurés dans les cheveux et les expériences traumatisantes à l'enfance. Toujours en lien avec l'évaluation du trauma lors de l'enfance, le questionnaire utilisé (*Childhood Trauma Questionnaire*) ne s'intéressait ni à la durée, ni à l'âge de l'enfant lors des expériences d'abus ou de négligence. Il a été suggéré dans la littérature que ces facteurs auraient un impact sur l'activité de l'axe HPS (Bosch et al., 2012). L'utilisation d'une entrevue au sujet de l'historique d'abus et de négligence aurait fourni des informations plus complètes.

D'autre part, le présent échantillon n'est pas représentatif de la population générale, ce qui limite la généralisation des résultats à l'extérieur des patients ou personnes travaillant dans le milieu hospitalier. À noter, que certains de nos participants n'étaient pas traités pour différents problèmes cardiaques, mais étaient plutôt à l'Institut de Cardiologie pour des tests de routine et des prises de sang. Il faut aussi ajouter que notre échantillon est majoritairement constitué de personnes âgées en comparaison à d'autres études antérieures s'étant intéressées à différentes mesures de stress chronique et le trauma vécu lors de l'enfance.

Ensuite, l'étude de trauma dans l'enfance dans un échantillon majoritairement âgé peut s'avérer compliquée, particulièrement une composée d'un sous-groupe souffrant de MAC. Sachant que les MCV représentent une cause importante de mortalité, les individus toujours en vie et ayant participé à notre étude peuvent être ceux qui sont les plus résilients face aux effets délétères d'expériences stressantes et /ou traumatisantes lors de l'enfance ou à l'âge adulte. Ceci pourrait avoir mené à une sous-représentation de l'ampleur de l'effet du trauma vécu lors de l'enfance sur la perception et la régulation du stress. De plus, on pourrait aussi noter une sous-représentation de l'historique de trauma à l'enfance exclusive au groupe présentant une MAC, nous limitant de déceler un effet sur le développement ou progression de MCV.

Finalement, il est important de noter que notre étude a utilisé un devis transversal limitant les conclusions pouvant être tirées quant aux liens de causalité entre la présence de trauma lors de l'enfance et de hauts niveaux de stress perçu.

Forces de la présente étude

Il importe également de souligner les forces de notre étude. D'abord, notre étude a évalué l'association entre le trauma vécu lors de l'enfance, les niveaux de stress perçu et les concentrations de cortisol mesurées dans les cheveux, et ce, chez un grand échantillon. Les précédentes études, notamment en ce qui concerne le cortisol mesuré via les cheveux, ne présentaient que des échantillons de très petite taille ($n=84$, $n=43$, $n=78$). Pour ce qui est de l'association entre le trauma et le stress perçu, il n'y a que l'étude de Mc Elroy et Hevey (2014) qui présentait un échantillon au-dessus de 100 personnes ($n=176$). Notre étude a aussi inclu de nombreuses covariables potentielles autant sur le plan médical, démographique et habitudes de vie.

Concernant les mesures de cortisol, nous avons utilisé une mesure qui reflète l'accumulation de cortisol lors des trois derniers mois. Cette mesure nous apporte de précieuses informations sur le stress chronique vécu par les participants et les possibles dérèglements de l'axe HPS. En définitive, une mesure reflétant l'accumulation de cortisol lors des derniers mois permet aussi de mettre en lumière les effets à long terme du trauma vécu lors de l'enfance et de possibles mécanismes entourant le développement et la progression de maladies, dont les MAC. En fait, tel que mentionné dans l'introduction, l'évaluation de l'accumulation du cortisol dans les cheveux nous permet de ne pas se soucier des variations quotidiennes ou situationnelles. De plus, le développement d'une charge allostatique induite par une exposition prolongée au stress, par exemple suite à des expériences traumatisantes à l'enfance, peut causer une perturbation significative des différents systèmes (cardiovasculaire, endocrinien, inflammatoire, etc.) physiologiques du corps. Ultimement, ceci peut contribuer aux développements de maladies diverses.

Finalement, à notre connaissance cette étude est la première s'étant intéressée autant aux niveaux de stress perçu qu'aux concentrations de cortisol mesurées dans les cheveux à l'âge adulte en association avec le trauma vécu lors de l'enfance, ainsi qu'aux différences individuelles potentiellement présentes dans ces associations. Ceci nous a permis de mettre en lumière une plus grande présence d'abus et de négligence physique chez les personnes présentant une MAC, ainsi que l'impact d'un âge croissant dans l'association entre l'abus sexuel et une diminution des niveaux de stress perçu.

Implications cliniques

Donc, un historique d'abus et de négligence lors de l'enfance est associé à de multiples problèmes à l'âge adulte. Afin d'intervenir efficacement et contrer ces effets délétères il importe d'agir dans le domaine de la prévention, en ayant pour but de contrer que l'enfant soit victime de trauma, autant que de l'intervention.

Tout d'abord, la prévention d'abus, de violence et de négligence à l'enfance pourrait permettre d'enrayer tout impact négatif chez l'enfant et plus tard à l'âge adulte. Plusieurs programmes de prévention universelle ou ciblant des familles à risque ont déjà été mis en place et ont semblé jusqu'à présent être efficaces. Différents programmes d'éducation et de prévention ont aussi été implantés directement au sein des écoles. Les intervenants (infirmiers, travailleurs sociaux, professeurs, etc.) de ces programmes utilisaient des jeux de rôles, des marionnettes, des schémas simples et des discussions présentant des concepts tels que le respect de leur corps, leurs droits, ce qui est approprié et ce qui ne l'est pas, et expliquaient différentes stratégies de prévention et d'auto-défense. Une récente méta-analyse regroupant plus d'une quinzaine de programmes de prévention de l'abus sexuel chez l'enfant effectués dans les écoles a d'ailleurs suggéré leur efficacité (taille d'effet moyenne, $d=0.61$) (Walsh, Zwi, Woolfenden, & Shlonsky, 2015). Il a été noté que ces programmes permettaient aux enfants d'acquérir des connaissances et compétences importantes pour reconnaître les situations dangereuses et se garder en sécurité. Ces programmes augmentaient aussi la divulgation de l'abus sexuel et réduisaient les taux de victimisation future. D'autres programmes similaires s'intéressant globalement à l'abus et la négligence ont semblé être efficaces (Williams, Johnson, & Bott, 2008).

Divers autres programmes de prévention visant l'enfant ainsi que son entourage, particulièrement ses parents et le personnel éducatif, comme le *Child Assault Prevention Project* (Cooper, 1991) et son adaptation au Québec, le programme *ESPACE*, ont semblé démontrer une certaine efficacité (Hébert & Poitras, 1997). Ces programmes ciblaient une prévention universelle des abus physiques, verbaux et sexuels. Plus précisément le programme *ESPACE* était constitué de conférences destinées aux adultes ainsi que d'ateliers et de mises en situation destinées aux enfants. Ces ateliers et mises en situation avaient comme objectif de diminuer les facteurs de vulnérabilité des enfants aux abus et d'augmenter la reconnaissance de leurs droits. Un travail particulier était effectué sur les compétences d'auto-affirmation et d'auto-défense des enfants, et sur la capacité à divulguer un abus à un adulte de confiance. Une évaluation de ce programme par devis quasi expérimental a été effectuée (Hebert, Lavoie, Piche, & Poitras, 2001). Il a été noté que les connaissances et habiletés des enfants en matière de prévention s'accroissaient. Les acquis ont aussi été mesurés deux mois après la fin du programme et les connaissances et compétences développées étaient toujours présentes.

Il est aussi souhaitable d'intervenir lorsque l'enfant est déjà victime d'abus ou de négligences. L'objectif de ces interventions était de diminuer la sévérité et les conséquences à court et long terme de cette victimisation, et de prévenir de futures expériences d'abus ou de négligence. Divers types d'intervention ont tenté de démontrer leur efficacité à cet égard, dont des interventions de type pleine conscience, des visites à domicile, des thérapies cognitivo-comportementales, etc.

En effet, une revue de la littérature (Ortiz & Sibinga, 2017) s'est intéressée à l'impact d'une intervention de type pleine conscience sur les effets du trauma vécu lors de l'enfance

chez les enfants, puis chez les adultes. Ces programmes étaient constitués d'une dizaine de rencontres d'une ou deux heures durant lesquelles les enfants et adolescents pratiquaient des techniques de méditation, de yoga et discutaient en petit groupe. Les instructeurs encourageaient aussi les participants à pratiquer ces techniques à la maison. Il a été noté que ceux ayant suivi une intervention de type pleine conscience étaient moins accablés par l'abus et la négligence, et ce, immédiatement suivant la fin du programme d'intervention. Ces enfants et adolescents présentaient entre autres moins d'hostilité, d'anxiété, de symptômes dépressifs, de rumination, de stress et de réactions physiques adverses (somatisation), ainsi que de plus haut niveau de bien-être, de meilleures stratégies de gestion de stress et amélioraient leurs compétences sociales et académiques. En définitive, une intervention de type pleine conscience chez les jeunes victimes de trauma pourrait en atténuer les effets négatifs. L'intervention de type pleine conscience semblerait aussi être efficace chez les adultes. Par exemple, un groupe de femmes (n=50) ayant vécu de l'abus physique ou sexuel à l'enfance a complété un programme de réduction de stress basé sur la méditation pleine conscience (MBSR) de 8 semaines. On notait une diminution des symptômes associés au stress et au trauma, tels que la dépression, l'anxiété, et symptômes d'état de stress post-traumatique, et ce, quatre semaines suivant la fin de l'intervention (Gallegos, Lytle, Moynihan, & Talbot, 2015). Des résultats similaires ont aussi été notés chez un autre groupe composé majoritairement de femmes (n=27) (Kimbrough, Magyari, Langenberg, Chesney, & Berman, 2010). Un suivi a été effectué deux ans et demi suivant la fin du programme de huit semaines et les effets étaient toujours notables (Earley et al., 2014). Cependant, la majorité de ces études ne présentait que de petits échantillons et n'incluait pas de répartition aléatoire des participants et souvent plusieurs participants ne suivaient pas l'entièreté du programme. Il faut aussi rester prudent

quant à l'utilisation de la méditation pleine conscience. Cette approche présente quelques contre-indications et tous ne devraient pas être considérés pour ce type d'intervention. Par exemple, elle peut accroître la prise de conscience de sentiments pénibles ou encore exacerber certaines vulnérabilités psychologiques déjà présentes (Farias & Wikholm, 2016).

Différents programmes de visites à domicile sembleraient aussi prévenir et réduire les effets adverses de la négligence et de mauvais traitements envers les enfants. Ces visites effectuées par des professionnels dûment formés mettent l'accent sur les capacités du parent ou du tuteur à promouvoir un environnement dans lequel l'enfant pourrait développer des relations stables, sécuritaires et durables, des aptitudes sociales, émotionnelles, de langage et cognitives, ainsi qu'à neutraliser les sources de stress néfastes. Une intervention à domicile permet aussi l'implication entière de la famille, ainsi qu'un service plus personnalisé, toujours dans le but de réduire l'abus et la négligence et l'amélioration du fonctionnement familial (Garner, 2013).

D'autres interventions ont également pu prouver leur efficacité, telles que la thérapie cognitivo-comportementale. Ce type d'intervention vise à modifier diverses sphères de la vie (affective, comportementale, physique, sociale, cognitive) de l'enfant traumatisé et ainsi diminuer les symptômes psychologiques en lien avec le trauma, tels qu'un état de stress post-traumatique, des symptômes dépressifs, de l'anxiété, etc. Ces interventions peuvent inclure de la psychoéducation, de la relaxation, une narration des traumas, une identification et modification des pensées automatiques, une revalorisation de l'image de soi et le développement de stratégies de communication et d'affirmation efficaces. Elles peuvent

s'effectuer qu'avec l'enfant, mais de meilleurs résultats ont été notés lorsque les membres de la famille sont inclus (Cohen & Mannarino, 2015).

De surcroît, l'écriture expressive serait une autre intervention à considérer, par contre des études impliquant davantage de participants devraient être effectuées pour s'assurer de l'efficacité de cette technique. L'étude de Meston et al. (2013) s'est intéressée à cette technique chez un groupe de 70 femmes ayant vécu de l'abus sexuel lors de l'enfance. Elles ont complété cinq sessions de 30 minutes chacune, lors desquelles on leur demandait d'écrire sur le trauma qu'elles avaient vécu. Une diminution des symptômes dépressifs et de l'état de stress post-traumatique était notée. Ces effets étaient aussi observables lors des suivis (à deux semaines, un mois et six mois). Il semblerait que l'écriture expressive permettait aux individus de bénéficier d'un traitement à leur propre rythme et intensité, ce qui est spécialement important pour des victimes d'abus sexuel. De plus, l'écriture expressive semblerait être accessible, peu coûteuse et ne demanderait pas une grande formation de l'administrateur. Cependant, il resterait à vérifier si ces effets seraient détectables chez des individus, hommes et femmes, victimes d'abus ou de négligence physique ou émotionnel. Une réplication de ces résultats chez des plus grands échantillons s'avère essentielle.

Cette dernière section s'est concentrée sur l'efficacité de différentes avenues possibles de prévention et d'intervention chez les enfants et les adultes présentant un historique de trauma à l'enfance. Outre, les précédents types d'intervention plus conventionnels et ayant suggéré une certaine efficacité, d'autres types de thérapie, tels que des thérapies expressives incluant des ateliers d'art, de musique, etc., pourraient aussi s'avérer efficaces. Leur utilité

pourrait être privilégiée particulièrement lorsque l'individu n'est pas capable de décrire ou d'exprimer verbalement l'expérience qu'il a vécue (Klorer, 2005).

Avenue de recherche

Notre étude s'est intéressée à l'impact d'un historique de trauma vécu lors de l'enfance sur la perception du stress et sa régulation, et ce, comme mécanisme dans le développement de diverses maladies, dont les MCV. En plus de s'intéresser à l'impact global du trauma nous avons exploré si une ou certaines formes d'abus ou de négligences spécifiques étaient davantage néfastes. Nos résultats ont suggéré que chaque type d'abus ou de négligence est individuellement associé à un haut niveau de stress. L'âge a influencé l'association entre l'abus sexuel et le stress perçu. Considérant que ces résultats sont particulièrement novateurs, leur réplication s'avère nécessaire pour ainsi mieux comprendre l'impact distinctif des différents types de trauma. Plus spécifiquement, pour s'assurer de l'effet modérateur de l'âge, une étude évaluant l'association du trauma général et de ces différentes formes avec la perception du stress avec un échantillon où l'âge des participants serait plus largement distribué devrait être conduite.

En lien avec la non-représentation de la population générale de notre échantillon, il s'avère nécessaire de répliquer l'évaluation de l'impact du trauma sur la perception et régulation du stress chez une population en santé et plus jeune. Cela pourrait limiter l'impact du biais de mémoire, associé à un âge avancé, sur la prévalence de trauma. Un échantillon plus jeune pourrait aussi mieux représenter l'ensemble des individus ayant vécu un trauma lors de l'enfance et non ceux plus résilients qui ont survécu à un âge plus avancé. Notre étude, ainsi que les précédentes présentent des échantillons souffrant de divers désordres physiques et

psychologiques. L'influence de ces désordres pourrait avoir eu un impact sur la régulation de l'axe HPS. Notamment, une étude longitudinale effectuée sur plusieurs années auprès d'un même échantillon constitué d'adultes en bonne santé serait intéressante, malgré un immense investissement de temps et de ressources. Une telle étude nous permettrait d'examiner la perception et régulation du stress comme potentiels mécanismes expliquant l'impact à long-terme du trauma vécu lors l'enfance dans le développement et la progression de diverses maladies, dont les MCV. Néanmoins, il importe de prendre en considération les limites d'une étude effectuée auprès d'individus plus jeunes. En effet, cela pourrait mener à ne pas déceler en totalité les impacts à long-terme d'expériences traumatisantes, vu le jeune âge des individus, ou encore, car les individus exclusivement en santé pourraient être plus résilients face aux effets nocifs sur la santé du trauma vécu lors de l'enfance. Il demeure tout de même important que de futures études se concentrent sur des échantillons plus âgés étant donné l'âge croissant de la population et la prévalence considérable de trauma lors de l'enfance. L'impact de l'âge des individus sur les associations entre le trauma et différentes mesures de stress nécessite d'être exploré davantage.

L'évaluation du trauma a été effectuée dans notre étude avec un questionnaire auto-rapporté. L'utilisation d'une entrevue structurée plus élaborée pourrait nous apporter des informations précieuses, telles que la durée du trauma, l'âge de l'enfant lors des expériences d'abus ou de négligences ainsi que l'impact particulier que ces expériences ont pu avoir sur l'individu lors de son enfance et à l'âge adulte. Cependant, un tel processus d'entrevue peut s'avérer particulièrement demandant, surtout lorsque la taille de l'échantillon est imposante et que de nombreuses autres variables peuvent également être évaluées.

Aussi nous avons étudié l'impact du trauma dans l'enfance sur la régulation et la perception du stress qui reflètent deux périodes de temps différentes. D'un point de vue biologique, grâce à l'évaluation des concentrations de cortisol dans les cheveux, nous avons obtenu une information sur les trois derniers mois et d'un point de vue psychologique, grâce aux mesures de stress perçu, l'information obtenue s'étend sur les deux dernières années. De nombreux événements stressants ont pu se produire à différents moments lors des deux dernières années, et se refléter dans un type de mesure plus qu'un autre considérant leur chronologie. L'ajout d'une mesure des niveaux de stress perçu sur une période s'apparentant à la durée de celle utilisée pour évaluer les concentrations de cortisol dans les cheveux serait d'autant plus intéressante. Cela nous permettrait de comparer si les niveaux de stress biologique suivent la perception de l'individu ou s'ils ne sont pas plutôt modulés par différents facteurs proximaux.

L'évaluation de l'impact du support social et de symptômes dépressifs serait aussi intéressante, considérant que ces deux facteurs jouent un rôle considérable dans la régulation et perception du stress (Bonde, 2008; Thoits, 2011; Young & Korszun, 2010).

Notre étude, et des précédentes, mettent aussi en lumière une prévalence non-négligeable de trauma vécu lors de l'enfance. Nous avons d'ailleurs consacré une section importante de cette discussion à différentes formes de prévention et d'intervention. Cependant, la majorité de ces études a été effectuée sur des populations d'enfants, d'adolescents ainsi que d'adultes dont l'âge moyen ne dépassait pas la quarantaine. Une intervention visant spécifiquement les effets à long-terme d'un historique de trauma lors de l'enfance chez des adultes plus âgés serait mieux adaptée à cette clientèle, et ce, surtout que notre population est de plus en plus vieillissante. Plus précisément, l'efficacité d'une intervention incluant un

programme de gestion du stress devrait être investiguée, et ce, particulièrement chez des individus d'âge avancé ayant vécu du trauma lors de l'enfance. De plus, une telle étude pourrait inclure un aspect particulier sur l'acquisition de stratégies d'adaptation efficaces afin de réduire la détresse psychologique. L'investigation de l'efficacité d'une approche multidisciplinaire, combinant une équipe de professionnels de la santé mentale et physique, serait d'autant plus pertinente. Une telle approche permettrait d'aborder autant les effets délétères au niveau psychologique et physique induits par le trauma.

Conclusion

L'abus et la négligence vécus lors de l'enfance apportent son lot de conséquences à l'âge adulte. Différents mécanismes ont été suggérés pour tenter de comprendre l'impact potentiel des expériences traumatisantes à l'enfance sur le développement de différents problèmes physiques et psychologiques à l'âge adulte, dont les MCV. Notre étude démontre que les expériences traumatisantes à l'enfance prédisent de plus hauts niveaux de stress, cependant aucun impact biologique au niveau de l'axe HPS n'a été noté, du moins lorsque mesuré via le cortisol dans les cheveux. Nos résultats permettent aussi d'émettre l'hypothèse qu'une intervention visant la gestion du stress chronique pourrait avoir des conséquences positives et atténuer les effets délétères du trauma dans l'enfance. Finalement, de futures recherches longitudinales ou encore sur des échantillons plus jeunes ou en santé seraient nécessaires pour investiguer l'effet à long terme d'expériences traumatisantes lors de l'enfance et ses mécanismes associés au développement et à la progression de maladies à l'âge adulte.

Bibliographie

- Agence de la santé publique du Canada. (2010). *Étude canadienne sur l'incidence des signalements de cas de violence et de négligence envers les enfants – 2008 : Données principales*. Repéré à URL spécifique: <http://www.phac-aspc.gc.ca/cm-vee/public-eng.php>
- Agence de la santé publique du Canada. (2009). *Suivi des maladies du cœur et des accidents vasculaires cérébraux au Canada*. Repéré à URL spécifique: <http://www.statcan.gc.ca/pub/84f0209x/84f0209x2009000-fra.pdf>
- Agence de la santé publique du Canada. (2016). *Cadre d'indicateurs des maladies chroniques et des blessures: Statistiques rapides, Édition 2016*. (2368-738x).
- Aggarwal, N. T., Wilson, R. S., Beck, T. L., Rajan, K. B., Mendes de Leon, C. F., Evans, D. A., & Everson-Rose, S. A. (2014). Perceived stress and change in cognitive function among adults 65 years and older. *Psychosom Med*, 76(1), 80-85. doi:10.1097/psy.0000000000000016
- Almeida, D. M., & Horn, M. C. (2004). Is daily life more stressful during middle adulthood. *How healthy are we*, 425-451.
- Anda, R. F., Williamson, D. F., Escobedo, L. G., Remington, P. L., Mast, E. E., & Madans, J. H. (1992). Self-perceived stress and the risk of peptic ulcer disease. A longitudinal study of US adults. *Arch Intern Med*, 152(4), 829-833.
- Avendano, M., Kunst, A. E., Huisman, M., Lenthe, F. V., Bopp, M., Regidor, E., . . . Mackenbach, J. P. (2006). Socioeconomic status and ischaemic heart disease mortality in 10 western European populations during the 1990s. *Heart*, 92(4), 461-467. doi:10.1136/hrt.2005.065532
- Bak, C. K., Tanggaard Andersen, P., Bacher, I., & Draghiciu Bancila, D. (2012). The association between socio-demographic characteristics and perceived stress among residents in a deprived neighbourhood in Denmark. *Eur J Public Health*, 22(6), 787-792. doi:10.1093/eurpub/cks004

- Batten, S. V., Aslan, M., Maciejewski, P. K., & Mazure, C. M. (2004). Childhood Maltreatment as a Risk Factor for Adult Cardiovascular Disease and Depression. *J Clin Psychiatry*, 65, 249-254.
- Bellis, M. A., Hughes, K., Leckenby, N., Jones, L., Baban, A., Kachaeva, M., . . . Terzic, N. (2014). Adverse childhood experiences and associations with health-harming behaviours in young adults: surveys in eight eastern European countries. *Bull World Health Organ*, 92(9), 641-655. doi:10.2471/blt.13.129247
- Bernstein, D., Fink, L., Handelsman, L., Foote, J., Lovejoy, M., Wenzel, K., . . . Ruggiero, J. (1994). Initial reliability and validity of a new retrospective measure of child abuse and neglect. *American Journal of Psychiatry*, 151, 1132-1136.
- Bleuler, M. (1963). Conception of schizophrenia within the last fifty years and today. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 56(945-952).
- Bonde, J. P. (2008). Psychosocial factors at work and risk of depression: a systematic review of the epidemiological evidence. *Occup Environ Med*, 65(7), 438-445. doi:10.1136/oem.2007.038430
- Booth, J., Connelly, L., Lawrence, M., Chalmers, C., Joice, S., Becker, C., & Dougall, N. (2015). Evidence of perceived psychosocial stress as a risk factor for stroke in adults: a meta-analysis. *BMC Neurol*, 15, 233. doi:10.1186/s12883-015-0456-4
- Bosch, N. M., Riese, H., Reijneveld, S. A., Bakker, M. P., Verhulst, F. C., Ormel, J., & Oldehinkel, A. J. (2012). Timing matters: Long term effects of adversities from prenatal period up to adolescence on adolescents' cortisol stress response. The TRAILS study. *Psychoneuroendocrinology*, 37(9), 1439-1447. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.01.013
- Brown, D. L. (1999). Disparate effects of the 1989 Loma Prieta and 1994 Northridge earthquakes on hospital admissions for acute myocardial infarction: importance of superimposition of triggers. *Am Heart J*, 137(5), 830-836.
- Canada, T. C. B. o. (2010). *The Canadian Heart Health Strategy: Risk Factors and Future Cost Implications*. Canada.
- Cannon, W. B. (1932). *The wisdom of the body*. New York: W.W. Norton & Company, Inc.
- Carpenter, L. L., Carvalho, J. P., Tyrka, A. R., Wier, L. M., Mello, A. F., Mello, M. F., . . . Wilkinson, C. W. L., H. P. (2007). Decreased Adrenocorticotrophic Hormone and

Cortisol Responses to Stress in Healthy Adults Reporting Significant Childhood Maltreatment. *Society of Biological Psychiatry*, 67, 1080 –1087.

- Carpenter, L. L., Tyrka, A. R., Ross, N. S., Khoury, L., Anderson, G. M., & Price, L. H. (2009). Effect of childhood emotional abuse and age on cortisol responsivity in adulthood. *Biol Psychiatry*, 66(1), 69-75. doi:10.1016/j.biopsych.2009.02.030
- Carr, C. P., Martins, C. M., Stingel, A. M., Lemgruber, V. B., & Juruena, M. F. (2013). The role of early life stress in adult psychiatric disorders: a systematic review according to childhood trauma subtypes. *J Nerv Ment Dis*, 201(12), 1007-1020. doi:10.1097/nmd.0000000000000049
- Carstensen, L. L., Pasupathi, M., Mayr, U., & Nesselroade, J. R. (2000). Emotional experience in everyday life across the adult life span. *J Pers Soc Psychol*, 79(4), 644-655.
- Chapman, D. P., Whitfield, C. L., Felitti, V. J., Dube, S. R., Edwards, V. J., & Anda, R. F. (2004). Adverse childhood experiences and the risk of depressive disorders in adulthood. *Journal of Affective Disorders*, 82, 217-225.
- Chartier, M. J., Walker, J. R., & Naimark, B. (2007). Childhood Abuse, Adult Health, and Health Care Utilization: Results from a Representative Community Sample. *American Journal of Epidemiology*, 165(9), 1031-1038.
- Clark, A. M., DesMeules, M., Luo, W., Duncan, A. S., & Wielgosz, A. (2009). Socioeconomic status and cardiovascular disease: risks and implications for care. *Nat Rev Cardiol*, 6(11), 712-722.
- Cohen, J. A., & Mannarino, A. P. (2015). Trauma-focused Cognitive Behavior Therapy for Traumatized Children and Families. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 24(3), 557-570. doi:10.1016/j.chc.2015.02.005
- Cohen, S., & Janicki-Deverts, D. (2012). Who's Stressed? Distributions of Psychological Stress in the United States in Probability Samples from 1983, 2006, and 2009. *Journal of Applied Social Psychology*, 42(6), 1320-1334. doi:10.1111/j.1559-1816.2012.00900.x
- Cooper, S. J. (1991). *New Strategies for Free Children: Child Abuse Prevention for Elementary School Children*. NJ: Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates.

- Danese, A., Moffitt, T. E., Pariante, C. M., Ambler, A., Poulton, R., & Caspi, A. (2008). Elevated Inflammation Levels in Depressed Adults With a History of Childhood Maltreatment. *Arch Gen Psychiatry*, 65(4), 409-416.
- Davis, M. C., Matthews, K. A., & Twamley, E. W. (1999). Is life more difficult on Mars or Venus? A meta-analytic review of sex differences in major and minor life events. *Ann Behav Med*, 21(1), 83-97. doi:10.1007/bf02895038
- DeSantis, S. M., Baker, N. L., Back, S. E., Spratt, E., Ciolino, J. D., Moran-Santa Maria, M., . . . Brady, K. T. (2011). Gender differences in the effect of early life trauma on hypothalamic-pituitary-adrenal axis functioning. *Depress Anxiety*, 28(5), 383-392. doi:10.1002/da.20795
- Dettenborn, L., Tietze, A., Kirschbaum, C., & Stalder, T. (2012). The assessment of cortisol in human hair: associations with sociodemographic variables and potential confounders. *Stress*, 15(6), 578-588. doi:10.3109/10253890.2012.654479
- Dickerson, S. S., & Kemeny, M. E. (2004). Acute stressors and cortisol responses: a theoretical integration and synthesis of laboratory research. *Psychol Bull*, 130(3), 355-391. doi:10.1037/0033-2909.130.3.355
- Dimsdale, J. E. (2008). Psychological stress and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*, 51(13), 1237-1246. doi:10.1016/j.jacc.2007.12.024
- Dong, M., Giles, W. H., Felitti, V. J., Dube, S. R., Williams, J. E., Chapman, D. P., & Anda, R. F. (2004). Insights Into Causal Pathways for Ischemic Heart Disease Adverse Childhood Experiences Study. *Circulation*, 110, 1761-1766. doi:10.1161/01.CIR.0000143074.54995.7F
- Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfager, W., Thomson, S., Oh, P. I., Van Uum, S., . . . Lanctot, K. L. (2010). Relationship between hair cortisol concentrations and depressive symptoms in patients with coronary artery disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 6, 393-400.
- Dusseldorp, E., van Elderen, T., Maes, S., Meulman, J., & Kraaij, V. (1999). A meta-analysis of psychoeducational programs for coronary heart disease patients. *Health Psychol*, 18(5), 506-519.

- Earley, M. D., Chesney, M. A., Frye, J., Greene, P. A., Berman, B., & Kimbrough, E. (2014). Mindfulness intervention for child abuse survivors: a 2.5-year follow-up. *J Clin Psychol*, 70(10), 933-941. doi:10.1002/jclp.22102
- Edwards, S., Clow, A., Evans, P., & Hucklebridge, F. (2001). Exploration of the awakening cortisol response in relation to diurnal cortisol secretory activity. *Life Sciences*, 68(18), 2093-2103. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0024-3205\(01\)00996-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0024-3205(01)00996-1)
- Edwards, V. J., Holden, G. W., Felitti, V. J., & Anda, R. F. (2003). Relationship Between Multiple Forms of Childhood Maltreatment and Adult Mental Health in Community Respondents: Results From the Adverse Childhood Experiences Study. *Am J Psychiatry*, 160(8), 1453-1460.
- Elzinga, B. M., Roelofs, K., Tollenaar, M. S., Bakvis, P., Van Pelt, J., & Spinhoven, P. (2008). Diminished cortisol responses to psychosocial stress associated with lifetime adverse events A study among healthy young subjects. *Psychoneuroendocrinology*, 33, 227-237.
- Everson-Rose, S. A., & Lewis, T. T. (2005). Psychosocial Factors and Cardiovascular Diseases. *Annual Review of Public Health*, 26, 469-500.
- Fantidis, P., Eladio, S., Ibrahim, T., Tomas, P., Antonio, C. J., & Ramon, G. J. (2015). Is there a Role for Cortisol in the Accumulation of Lipids in the Intima a Crucial Step of Atherogenesis? *Curr Vasc Pharmacol*, 13(5), 587-593.
- Farias, M., & Wikholm, C. (2016). Has the science of mindfulness lost its mind? *BJPsych Bull*, 40(6), 329-332. doi:10.1192/pb.bp.116.053686
- Felitti, V. J., Anda, R. F., Nordenberg, D., Williamson, D. F., Spitz, A. M., Edwards, V., . . . Marks, J. S. (1998). Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. *Am J Prev Med*, 14(4), 245-258.
- Gallegos, A. M., Lytle, M. C., Moynihan, J. A., & Talbot, N. L. (2015). Mindfulness-based stress reduction to enhance psychological functioning and improve inflammatory biomarkers in trauma-exposed women: A pilot study. *Psychol Trauma*, 7(6), 525-532. doi:10.1037/tra0000053

- Garner, A. S. (2013). Home visiting and the biology of toxic stress: opportunities to address early childhood adversity. *Pediatrics*, 132 Suppl 2, S65-73. doi:10.1542/peds.2013-1021D
- Gerritsen, L., Geerlings, M. I., Beekman, A. T., Deeg, D. J., Penninx, B. W., & Comijs, H. C. (2010). Early and late life events and salivary cortisol in older persons. *Psychol Med*, 40(9), 1569-1578. doi:10.1017/s0033291709991863
- Golbidi, S., Frisbee, J. C., & Laher, I. (2015). Chronic stress impacts the cardiovascular system: animal models and clinical outcomes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 308(12), H1476-H1498. doi:10.1152/ajpheart.00859.2014
- Goodwin, R. D., & Stein, M. B. (2004). Association between childhood trauma and physical disorders among adults in the United States. *Psychological Medicine*, 34, 509–520.
- Green, J., McLaughlin, K. A., Berglund, P. A., & et al. (2010). Childhood adversities and adult psychiatric disorders in the national comorbidity survey replication i: Associations with first onset of dsm-iv disorders. *Archives of General Psychiatry*, 67(2), 113-123. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2009.186
- Gulliksson, M., Burell, G., Vessby, B., Lundin, L., Toss, H., & Svardsudd, K. (2011). Randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy vs standard treatment to prevent recurrent cardiovascular events in patients with coronary heart disease: Secondary Prevention in Uppsala Primary Health Care project (SUPRIM). *Arch Intern Med*, 171(2), 134-140. doi:10.1001/archinternmed.2010.510
- Hager, A. D., & Runtz, M. G. (2012). Physical and psychological maltreatment in childhood and later health problems in women: an exploratory investigation of the roles of perceived stress and coping strategies. *Child Abuse Negl*, 36(5), 393-403. doi:10.1016/j.chiabu.2012.02.002
- Han, T. J., Felger, J. C., Lee, A., Mister, D., Miller, A. H., & Torres, M. A. (2015). Association of childhood trauma with fatigue, depression, stress, and inflammation in breast cancer patients undergoing radiotherapy. *Psychooncology*. doi:10.1002/pon.3831
- Hardt, J., & Rutter, M. (2004). Validity of adult retrospective reports of adverse childhood experiences: review of the evidence. *J Child Psychol Psychiatry*, 45(2), 260-273.

- Hebert, M., Lavoie, F., Piche, C., & Poitras, M. (2001). Proximate effects of a child sexual abuse prevention program in elementary school children. *Child Abuse Negl*, 25(4), 505-522.
- Hébert, M., & Poitras, M. (1997). *Prévention de la violence envers les enfants : Élaboration d'outils d'évaluation pour le programme ESPACE. Rapport final de recherche présenté au Fonds de service aux collectivités. Ministère de l'Enseignement supérieur et des sciences*. Sainte-Foy Département de mesure et évaluation, Université Laval.
- Heim, C., Newport, D. J., Heit, S., Graham, Y. P., Wilcox, M., Bonsall, R., . . . Nemeroff, C. B. (2000). Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. *Jama*, 284(5), 592-597.
- Hinkelmann, K., Muhtz, C., Dettenborn, L., Agorastos, A., Wingenfeld, K., Spitzer, C., . . . Otte, C. (2013). Association between childhood trauma and low hair cortisol in depressed patients and healthy control subjects. *Biol Psychiatry*, 74(9), e15-17. doi:10.1016/j.biopsych.2013.04.021
- Hyman, S. M., Paliwal, P., & Sinha, R. (2007). Childhood Maltreatment, Perceived Stress, and Stress-Related Coping in Recently Abstinent Cocaine Dependent Adults. *Psychology of Addictive Behaviors*, 21(2), 233-238. doi:10.1037/0893-164X.21.2.233
- Jack, S., Munn, C., Cheng, C., & MacMillan, H. (2006). *Les mauvais traitements infligés aux enfants au Canada : Aperçu*. Ottawa: Agence de santé publique du Canada.
- Janecka, I. (2017). Health, Health Care, and Systems Science: Emerging Paradigm. *Cureus*, 9(2), e1030. doi:10.7759/cureus.1030
- Katsarou, A. L., Triposkiadis, F., & Panagiotakos, D. (2013). Perceived stress and vascular disease: where are we now? *Angiology*, 64(7), 529-534. doi:10.1177/0003319712458963
- Kiess, W., Meidert, A., Dressendorfer, R. A., Schriever, K., Kessler, U., König, A., . . . Strasburger, C. J. (1995). Salivary cortisol levels throughout childhood and adolescence: relation with age, pubertal stage, and weight. *Pediatr Res*, 37(4 Pt 1), 502-506. doi:10.1203/00006450-199504000-00020
- Kimbrough, E., Magyari, T., Langenberg, P., Chesney, M., & Berman, B. (2010). Mindfulness intervention for child abuse survivors. *J Clin Psychol*, 66(1), 17-33. doi:10.1002/jclp.20624

- Klaassens, E. R., van Noorden, M. S., Giltay, E. J., van Pelt, J., van Veen, T., & Zitman, F. G. (2009). Effects of childhood trauma on HPA-axis reactivity in women free of lifetime psychopathology. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 33(5), 889-894. doi:10.1016/j.pnpbp.2009.04.011
- Klorer, P. G. (2005). Expressive Therapy with Severely Maltreated Children: Neuroscience Contributions. *Art Therapy*, 22(4), 213-220. doi:10.1080/07421656.2005.10129523
- Korkeila, J., Vahtera, J., Korkeila, K., Kivimäki, M., Sumanen, M., Koskenvuo, K., & Koskenvuo, M. (2010). Childhood adversities as predictors of incident coronary heart disease and cerebrovascular disease. *Heart*, 96, 298-303. doi:10.1136/heart.2009.188250
- Krajnak, K. M. (2014). Potential Contribution of Work-Related Psychosocial Stress to the Development of Cardiovascular Disease and Type II Diabetes: A Brief Review. *Environ Health Insights*, 8(Suppl 1), 41-45. doi:10.4137/ehi.s15263
- Kudielka, B. M., & Kirschbaum, C. (2005). Sex differences in HPA axis responses to stress: a review. *Biol Psychol*, 69(1), 113-132. doi:10.1016/j.biopsycho.2004.11.009
- Lazarus, R. S., & Folkman, S. (1984). *Stress, appraisal and coping*: NY: Springer Publishing Company.
- Lederbogen, F., Kuhner, C., Kirschbaum, C., Meisinger, C., Lammich, J., Holle, R., . . . Ladwig, K. H. (2010). Salivary cortisol in a middle-aged community sample: results from 990 men and women of the KORA-F3 Augsburg study. *Eur J Endocrinol*, 163(3), 443-451. doi:10.1530/eje-10-0491
- Leitenberg, H., Gibson, L. E., & Novy, P. L. (2004). Individual differences among undergraduate women in methods of coping with stressful events: the impact of cumulative childhood stressors and abuse. *Child Abuse Negl*, 28(2), 181-192. doi:10.1016/j.chiabu.2003.08.005
- Lindert, J., von Ehrenstein, O. S., Grashow, R., Gal, G., Braehler, E., & Weisskopf, M. G. (2014). Sexual and physical abuse in childhood is associated with depression and anxiety over the life course: systematic review and meta-analysis. *Int J Public Health*, 59(2), 359-372. doi:10.1007/s00038-013-0519-5

- Lockenhoff, C. E., Costa, P. T., Jr., & Lane, R. D. (2008). Age differences in descriptions of emotional experiences in oneself and others. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 63(2), P92-99.
- Maas, A., & Appelman, Y. (2010). Gender differences in coronary heart disease. *Neth Heart J*, 18(12), 598-602.
- Manenschijn, L., Schaap, L., van Schoor, N. M., van der Pas, S., Peeters, G. M., Lips, P., . . . van Rossum, E. F. (2013). High long-term cortisol levels, measured in scalp hair, are associated with a history of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 98(5), 2078-2083. doi:10.1210/jc.2012-3663
- Martocchia, A., Stefanelli, M., Falaschi, G. M., Toussan, L., Ferri, C., & Falaschi, P. (2016). Recent advances in the role of cortisol and metabolic syndrome in age-related degenerative diseases. *Aging Clin Exp Res*, 28(1), 17-23. doi:10.1007/s40520-015-0353-0
- Mason, J. W. (1968). A review of psychoendocrine research on the pituitary-adrenal cortical system. *Psychosom Med*, 30(5), Suppl:576-607.
- Mc Elroy, S., & Hevey, D. (2014). Relationship between adverse early experiences, stressors, psychosocial resources and wellbeing. *Child Abuse Negl*, 38(1), 65-75. doi:10.1016/j.chiabu.2013.07.017
- McCrory, E., De Brito, S. A., & Viding, E. (2010). Research review: the neurobiology and genetics of maltreatment and adversity. *J Child Psychol Psychiatry*, 51(10), 1079-1095. doi:10.1111/j.1469-7610.2010.02271.x
- McCrory, E., De Brito, S. A., & Viding, E. (2011). The impact of childhood maltreatment: a review of neurobiological and genetic factors. *Front Psychiatry*, 2, 48. doi:10.3389/fpsy.2011.00048
- McEwen, B. S. (1998). Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med*, 338(3), 171-179. doi:10.1056/nejm199801153380307
- McEwen, B. S. (2000). Allostasis and allostatic load: implications for neuropsychopharmacology. *Neuropsychopharmacology*, 22(2), 108-124. doi:10.1016/s0893-133x(99)00129-3
- Meston, C. M., Lorenz, T. A., & Stephenson, K. R. (2013). Effects of expressive writing on sexual dysfunction, depression, and PTSD in women with a history of childhood

sexual abuse: results from a randomized clinical trial. *J Sex Med*, 10(9), 2177-2189.
doi:10.1111/jsm.12247

- Molton, I. R., Siegel, S. D., Penedo, F. J., Dahn, J. R., Kinsinger, D., Traeger, L. N., . . . Antoni, M. H. (2008). Promoting recovery of sexual functioning after radical prostatectomy with group-based stress management: the role of interpersonal sensitivity. *J Psychosom Res*, 64(5), 527-536. doi:10.1016/j.jpsychores.2008.01.004
- Nemeroff, C. B. (2004). Neurobiological Consequences of Childhood Trauma. *Journal of Clinical Psychiatry*, 65, 18-28.
- Neylon, A., Canniffe, C., Anand, S., Kreatsoulas, C., Blake, G. J., Sugrue, D., & McGorrian, C. (2013). A global perspective on psychosocial risk factors for cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*, 55(6), 574-581. doi:10.1016/j.pcad.2013.03.009
- Noll, J. G., Zeller, M. H., Trickett, P. K., & Putnam, F., W. (2007). Obesity Risk for Female Victims of Childhood Sexual Abuse: A Prospective Study. *Pediatrics*, 120, 61-67.
- Novak, M., Bjorck, L., Giang, K. W., Heden-Stahl, C., Wilhelmsen, L., & Rosengren, A. (2013). Perceived stress and incidence of Type 2 diabetes: a 35-year follow-up study of middle-aged Swedish men. *Diabet Med*, 30(1), e8-16. doi:10.1111/dme.12037
- O'Donnell, K., Badrick, E., Kumari, M., & Steptoe, A. (2008). Psychological coping styles and cortisol over the day in healthy older adults. *Psychoneuroendocrinology*, 33(5), 601-611. doi:10.1016/j.psyneuen.2008.01.015
- Ortiz, R., & Sibinga, E. M. (2017). The Role of Mindfulness in Reducing the Adverse Effects of Childhood Stress and Trauma. *Children (Basel)*, 4(3). doi:10.3390/children4030016
- Otte, C., Neylan, T. C., Pole, N., Metzler, T., Best, S., Henn-Haase, C., . . . Marmar, C. R. (2005). Association between childhood trauma and catecholamine response to psychological stress in police academy recruits. *Biol Psychiatry*, 57(1), 27-32. doi:10.1016/j.biopsych.2004.10.009
- Peng, H., Long, Y., Li, J., Guo, Y., Wu, H., Yang, Y., . . . Ning, Y. (2014). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis functioning and dysfunctional attitude in depressed patients with and without childhood neglect. *BMC Psychiatry*, 14, 45. doi:10.1186/1471-244X-14-45
- Pierrehumbert, B., Torrisi, R., Glatz, N., Dimitrova, N., Heinrichs, M., & Halfon, O. (2009). The influence of attachment on perceived stress and cortisol response to acute stress in

- women sexually abused in childhood or adolescence. *Psychoneuroendocrinology*, 34, 924-938. doi:10.1016/j.psyneuen.2009.01.006
- Power, C., Thomas, C., Li, L., & Hertzman, C. (2012). Childhood psychosocial adversity and adult cortisol patterns. *Br J Psychiatry*, 201(3), 199-206. doi:10.1192/bjp.bp.111.096032
- Pragst, F., & Balikova, M. A. (2006). State of the art in hair analysis for detection of drug and alcohol abuse. *Clin Chim Acta*, 370(1-2), 17-49. doi:10.1016/j.cca.2006.02.019
- Public Health Agency of Canada. (2010). *Étude canadienne sur l'incidence des signalements de cas de violence et de négligence envers les enfants – 2008 : Données principales*. Ottawa Retrieved from <http://www.phac-aspc.gc.ca/cm-vee/public-eng.php>.
- Rich-Edwards, J. W., Mason, S., K., Rexrode, K., Spiegelman, D., Hibert, E., Kawachi, I., & Wright, R. J. (2012). Physical and sexual abuse in childhood as predictors of early onset cardiovascular events in women. *Circulation*, 126(8), 920–927.
- Rich-Edwards, J. W., Spiegelman, D., Lividoti Hibert, E. N., Jun, H. J., Todd, T. J., Kawachi, I., & Wright, R. J. (2010). Abuse in Childhood and Adolescence As a Predictor of Type 2 Diabetes in Adult Women. *American Journal of Preventive Medicine*, 39(6), 529 –536.
- Richardson, S., Shaffer, J. A., Falzon, L., Krupka, D., Davidson, K. W., & Edmondson, D. (2012). Meta-analysis of perceived stress and its association with incident coronary heart disease. *Am J Cardiol*, 110(12), 1711-1716. doi:10.1016/j.amjcard.2012.08.004
- Riley, E. H., Wright, R. J., Jun, H. J., Hibert, E. N., & Rich-Edwards, J. W. (2010). Hypertension in adult survivors of child abuse: observations from the Nurses' Health Study II. *Journal of Epidemiology & Community Health* 64, 413-418.
- Rod, N. H., Gronback, M., Schnohr, P., Prescott, E., & Kristensen, T. S. (2009). Perceived stress as a risk factor for changes in health behaviour and cardiac risk profile: a longitudinal study. *J Intern Med*, 266(5), 467-475. doi:10.1111/j.1365-2796.2009.02124.x
- Ronson, A. (2006). [Stress and allostatic load: perspectives in psycho-oncology]. *Bull Cancer*, 93(3), 289-295.

- Rosenthal, D. (1963). A Suggested Conceptual Framework. In D. Rosenthal (Ed.), *The Genain quadruplets: A case study and theoretical analysis of heredity and environment in schizophrenia* (pp. 505-516). New York, NY, US: Basic Books.
- Roy, A., Janal, M. N., & Roy, M. (2010). Childhood trauma and prevalence of cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *Psychosom Med*, 72(8), 833-838. doi:10.1097/PSY.0b013e3181eafc2d
- Russell, E., Koren, G., Rieder, M., & Van Uum, S. (2012). Hair cortisol as a biological marker of chronic stress: current status, future directions and unanswered questions. *Psychoneuroendocrinology*, 37(5), 589-601. doi:10.1016/j.psyneuen.2011.09.009
- Sauve, B., Koren, G., Walsh, G., Tokmakejian, S., & Van Uum, S. H. (2007). Measurement of cortisol in human hair as a biomarker of systemic exposure. *Clin Invest Med*, 30(5), E183-191.
- Schalinski, I., Elbert, T., Steudte-Schmiedgen, S., & Kirschbaum, C. (2015). The Cortisol Paradox of Trauma-Related Disorders: Lower Phasic Responses but Higher Tonic Levels of Cortisol Are Associated with Sexual Abuse in Childhood. *PLoS One*, 10(8), e0136921. doi:10.1371/journal.pone.0136921
- Selye, H. (1936). A Syndrome produced by Diverse Nocuous Agents. *Nature*, 32. doi:doi:10.1038/138032a0
- Slavik, S., & Croake, J. (2006). The individual psychology conception of depression as a stress-diathesis model. *The Journal of Individual Psychology*, 62(4), 417-428.
- Stalder, T., & Kirschbaum, C. (2012). Analysis of cortisol in hair--state of the art and future directions. *Brain Behav Immun*, 26(7), 1019-1029. doi:10.1016/j.bbi.2012.02.002
- Stalder, T., Kirschbaum, C., Alexander, N., Bornstein, S. R., Gao, W., Miller, R., . . . Fischer, J. E. (2013). Cortisol in hair and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 98(6), 2573-2580. doi:10.1210/jc.2013-1056
- Stalder, T., Steudte-Schmiedgen, S., Alexander, N., Klucken, T., Vater, A., Wichmann, S., . . . Miller, R. (2017). Stress-related and basic determinants of hair cortisol in humans: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 77, 261-274. doi:10.1016/j.psyneuen.2016.12.017

- Stalder, T., Steudte, S., Miller, R., Skoluda, N., Dettenborn, L., & Kirschbaum, C. (2012). Intraindividual stability of hair cortisol concentrations. *Psychoneuroendocrinology*, 37(5), 602-610. doi:10.1016/j.psyneuen.2011.08.007
- Stein, D. J., Scott, K., Haro Abad, J. M., Aguilar-Gaxiola, S., Alonso, J., Angermeyer, M., . . . Von Korff, M. (2010). Early childhood adversity and later hypertension: data from the World Mental Health Survey. *Ann Clin Psychiatry*, 22(1), 19-28.
- Steptoe, A., & Kivimaki, M. (2012). Stress and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*, 9(6), 360-370. doi:10.1038/nrcardio.2012.45
- Steudte, S., Kirschbaum, C., Gao, W., Alexander, N., Schonfeld, S., Hoyer, J., & Stalder, T. (2013). Hair cortisol as a biomarker of traumatization in healthy individuals and posttraumatic stress disorder patients. *Biol Psychiatry*, 74(9), 639-646. doi:10.1016/j.biopsych.2013.03.011
- Suzuki, A., Poon, L., Papadopoulos, A. S., Kumari, V., & Cleare, A. J. (2014). Long term effects of childhood trauma on cortisol stress reactivity in adulthood and relationship to the occurrence of depression. *Psychoneuroendocrinology*, 50, 289-299. doi:10.1016/j.psyneuen.2014.09.007
- Taha, F., Galea, S., Hien, D., & Goodwin, R. D. (2014). Childhood maltreatment and the persistence of smoking: a longitudinal study among adults in the US. *Child Abuse Negl*, 38(12), 1995-2006. doi:10.1016/j.chiabu.2014.10.022
- Teicher, M. H., & Samson, J. A. (2016). Annual Research Review: Enduring neurobiological effects of childhood abuse and neglect. *J Child Psychol Psychiatry*, 57(3), 241-266. doi:10.1111/jcpp.12507
- Thoits, P. A. (2011). Mechanisms linking social ties and support to physical and mental health. *J Health Soc Behav*, 52(2), 145-161. doi:10.1177/0022146510395592
- Timmerman, I. G. H., Emmelkamp, P. M. G., & Sanderman, R. (1998). The effects of a stress-management training program in individuals at risk in the community at large. *Behaviour Research and Therapy*, 36(9), 863-875. doi:[https://doi.org/10.1016/S0005-7967\(98\)00053-9](https://doi.org/10.1016/S0005-7967(98)00053-9)
- Trickett, P. K., Noll, J. G., Susman, E. J., Shenk, C. E., & Putnam, F. W. (2010). Attenuation of cortisol across development for victims of sexual abuse. *Dev Psychopathol*, 22(1), 165-175. doi:10.1017/s0954579409990332

- Tyrka, A. R., Wier, L., Price, L. H., Ross, N., Anderson, G. M., Wilkinson, C. W., & Carpenter, L. L. (2008). Childhood parental loss and adult hypothalamic-pituitary-adrenal function. *Biol Psychiatry*, 63(12), 1147-1154. doi:10.1016/j.biopsych.2008.01.011
- Van Goozen, S. H., & Fairchild, G. (2008). How can the study of biological processes help design new interventions for children with severe antisocial behavior? *Dev Psychopathol*, 20(3), 941-973. doi:10.1017/s095457940800045x
- Veer, I. M., Oei, N. Y., van Buchem, M. A., Spinhoven, P., Elzinga, B. M., & Rombouts, S. A. (2015). Evidence for smaller right amygdala volumes in posttraumatic stress disorder following childhood trauma. *Psychiatry Res*, 233(3), 436-442. doi:10.1016/j.psychresns.2015.07.016
- Voellmin, A., Winzeler, K., Hug, E., Wilhelm, F. H., Schaefer, V., Gaab, J., . . . Bader, K. (2015). Blunted endocrine and cardiovascular reactivity in young healthy women reporting a history of childhood adversity. *Psychoneuroendocrinology*, 51, 58-67. doi:10.1016/j.psyneuen.2014.09.008
- Walsh, K., Zwi, K., Woolfenden, S., & Shlonsky, A. (2015). School-based education programmes for the prevention of child sexual abuse. *Cochrane Database Syst Rev*(4), Cd004380. doi:10.1002/14651858.CD004380.pub3
- Wells, S., Tremblay, P. F., Flynn, A., Russell, E., Kennedy, J., Rehm, J., . . . Graham, K. (2014). Associations of hair cortisol concentration with self-reported measures of stress and mental health-related factors in a pooled database of diverse community samples. *Stress*, 17(4), 334-342. doi:10.3109/10253890.2014.930432
- Wennig, R. (2000). Potential problems with the interpretation of hair analysis results. *Forensic Sci Int*, 107(1-3), 5-12.
- Wester, V. L., Lamberts, S. W., & van Rossum, E. F. (2014). Advances in the assessment of cortisol exposure and sensitivity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 21(4), 306-311. doi:10.1097/med.0000000000000077
- White, L. O., Ising, M., von Klitzing, K., Sierau, S., Michel, A., Klein, A. M., . . . Stalder, T. (2017). Reduced hair cortisol after maltreatment mediates externalizing symptoms in middle childhood and adolescence. *J Child Psychol Psychiatry*. doi:10.1111/jcpp.12700

- Widom, C. S., DuMont, K., & Czaja, S. J. (2007). A Prospective Investigation of Major Depressive Disorder and Comorbidity in Abused and Neglected Children Grown up. *Arch Gen Psychiatry*, 64, 49-56.
- Wiernik, E., Lemogne, C., Thomas, F., Perier, M. C., Guibout, C., Nabi, H., . . . Empana, J. P. (2016). Perceived stress, common carotid intima media thickness and occupational status: The Paris Prospective Study III. *Int J Cardiol*, 221, 1025-1030. doi:10.1016/j.ijcard.2016.07.068
- Williams, E., Johnson, J. L., & Bott, C. A. (2008). Evaluation of a program for reduction of childhood aggression. *Psychol Rep*, 103(2), 347-357. doi:10.2466/pr0.103.2.347-357
- Williamson, D. F., Thompson, T. J., Anda, R. F., Dietz, W. H., & Felitti, V. (2002). Body weight and obesity in adults and self-reported abuse in childhood. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, 26(8), 1075-1082.
- Woon, F. L., & Hedges, D. W. (2008). Hippocampal and Amygdala Volumes in Children and Adults With Childhood Maltreatment-Related Posttraumatic Stress Disorder: A Meta-Analysis. *Hippocampus*, 18, 729-736.
- World Health Organization. (2014). *Global status report on noncommunicable diseases 2014*. Retrieved from http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/149294/1/WHO_NMH_NVI_15.1_fre.pdf.
- Xu, X., Bao, H., Strait, K., Spertus, J. A., Lichtman, J. H., D'Onofrio, G., . . . Krumholz, H. M. (2015). Sex differences in perceived stress and early recovery in young and middle-aged patients with acute myocardial infarction. *Circulation*, 131(7), 614-623. doi:10.1161/circulationaha.114.012826
- Young, E., & Korszun, A. (2010). Sex, trauma, stress hormones and depression. *Mol Psychiatry*, 15(1), 23-28. doi:10.1038/mp.2009.94
- Yusuf, S., Hawken, S., Ounpuu, S., Dans, T., Avezum, A., Lanas, F., . . . Lisheng, L. (2004). Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, 364(9438), 937-952. doi:10.1016/s0140-6736(04)17018-9